

**Entwicklung der kontinuierlichen Darstellung von
N-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamiden und
Diazoalkanen mit Mikroreaktionstechnik**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena
von Diplom-Chemiker Michael Strümpel
geboren am 18. Dezember 1979 in Potsdam-Babelsberg

Gutachter

1. Prof. Dr. Bernd Ondruschka, Friedrich-Schiller-Universität Jena
2. Prof. Dr. Volker Hessel, Technische Universität Eindhoven

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01. Dezember 2010

Bibliografische Beschreibung

Bibliografische Beschreibung

Michael Strümpel

Thema: Entwicklung der kontinuierlichen Darstellung von *N*-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamiden und Diazoalkanen mit Mikroreaktionstechnik.

138	Seiten
59	Abbildungen
28	Schemata
14	Tabellen
6	Formeln

Friedrich-Schiller-Universität Jena
Chemisch-Geowissenschaftliche Fakultät
Institut für Technische Chemie und Umweltchemie

Diese Promotionsarbeit wurde durch die Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU) im Rahmen des Stipendienprogrammes im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2009 unter dem Titel „Sichere industrielle Nutzbarmachung der präparativen Diazoalkan-Chemie mittels kontinuierlicher Mikroverfahrenstechnik – Ein Beitrag zur Prozessintensivierung durch Steigerung der ökologischen Effizienz und Regenerierung des Diazoalkan-Precursors“ gefördert.

Kurzreferat

Ziel der Arbeit war es, die Vorstufe für Diazomethan *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid und für Diazo-1-propan *N*-1-Propyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid und daraus diese Diazoalkane mit der Mikroreaktionstechnik (μ RT) darzustellen. Zu diesem Zweck wurden, ausgehend von *p*-Toluensulfonylchlorid, die erforderlichen Synthesestufen für die zwei Vorstufen unter Einsatz von Reaktionsstrecken im Mikro- bis Millimeterbereich zu einem kontinuierlichen Prozess entwickelt. Aus diskontinuierlichen Synthesen wurden Grenzbedingungen für die Durchführung der Reaktionsschritte in Mikrokanälen abgeleitet und die praktische Übertragung in einen μ RT-Prozess erprobt. Für die Verknüpfungen der einzelnen Prozessschritte wurden Arbeitsmethoden (Grundoperationen) entwickelt und die Kombination zur Frei- und Umsetzung von Diazomethan und Diazo-1-propan im Mikroreaktor (μ -Reaktor) erarbeitet. Begleitend wurden grundsätzliche Betrachtungen zur Effizienz unter ökologischen und ökonomischen Gesichtspunkten im Sinne der Prozessintensivierung durchgeführt, um einen ressourcenschonenden Prozess mit industriellem Potential zu erhalten.

Es resultierten modulare Prozessstufen, beginnend bei der gekühlten Umsetzung von *p*-Toluensulfonylchlorid in hoher Konzentration von bis zu 3 mol l⁻¹ in THF oder Acetonitril mit wässrigen Lösungen von Methylamin (40%) oder 1-Propylamin (80%) und nachfolgender Neutralisation mit Salzsäure (37%) zum *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid oder *N*-1-Propyl-*p*-toluensulfonamid kontinuierlich mit μ RT. Bei Anteilen über 2,5 Äquivalenten Alkylamin zu *p*-Toluensulfonylchlorid wurden quantitative Umsätze und Ausbeuten erreicht und spätestens nach der Neutralisation mit Salzsäure ergab sich vorteilhaft für die nachfolgende Prozessstufe eine Phasentrennung. Dies führte zu einer reinen organischen Produktphase und einer wässrigen Nebenprodukt-Phase. Das *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid oder *N*-1-Propyl-*p*-toluensulfonamid konnte dadurch in der hohen Konzentration unter Weiterverwendung des Lösungsmittels in der nachfolgenden Prozessstufe mit wässriger Natriumnitrit (40%) und Salzsäure (25%) zu der Diazoalkan-Vorstufe kontinuierlich mit μ RT umgesetzt werden, da direkt die organische Produktphase genutzt werden konnte. Mit 2,5 - 3 Äquivalenten an Natriumnitrit und HCl zum *N*-Alkyl-*p*-toluensulfonamid waren quantitative Umsätze und Ausbeuten > 85 % erreichbar, obwohl bei Raumtemperatur gearbeitet wurde (regulär erfolgt Kühlung auf < 5 °C) und gleichzeitig nitrose Gase entstanden. Durch die auftretende Phasentrennung konnte nach Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung die reine Produktphase mit Carbitol auf 1 mol l⁻¹ verdünnt und zur Diazoalkan-Freisetzung mit Kaliumhydroxid und direkter Diazoalkan-Umsetzung im μ -Reaktor genutzt werden.

AbkürzungsverzeichnisAllgemein

DBU	Deutsche Bundesstiftung Umwelt (allgemein)
EATOS	<i>Environmental Assessment Tool for Organic Syntheses</i>
DECHEMA	Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie
HPLC	Hochdruck/ Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (<i>High-Pressure/ Performance-Liquid-Chromatography</i>)
IFAM	Institut für Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung
IMTEK	Institut für Mikrosystemtechnik
ITUC	Institut für Technische Chemie und Umweltchemie
LTF	Little Things Factory
MIMILE	Mitteldeutscher Cluster von mikroverfahrenstechnischen Lehrexperimenten für die universitäre Aus- und Weiterbildung
MMT	Micro Mechatronic Technologies
μRT	Mikroreaktionstechnik
μVT	Mikroverfahrenstechnik
μ-Reaktor	Mikroreaktor
NMR-Spektroskopie	Kern-Resonanz-Spektroskopie (<i>Nuclear-Magnetic-Resonance-Spectroscopy</i>)

Technisch

a	Temperaturleitfähigkeit
A	Ausbeute
AD	Außendurchmesser
AE	Atomeffizienz
AP	Versauerungspotential (<i>acidification Potential</i>)
aq.	wässrig (<i>aqueous</i>)
c	Konzentration
CI	Kostenindex (<i>cost index</i>)
D	Diffusionskoeffizient
DAD	Diodenarray-Detektor (<i>Diode-Array-Detector</i>)
d _h	hydrodynamischer Radius
Δ _f H ⁰	Standardbildungsenthalpie
Δp	Druckänderung
ΔT	Temperaturänderung
ε	Energieeintrag
E (-Faktor)	Umweltfaktor (<i>Environmental factor</i>)
EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration, die bei 50 % einer Versuchspopulation eine andere definierte Wirkung als den Tod auslöst
Ed	Edukte
EI _{in}	gewichteter Massenindex
EI _{out}	gewichteter Umweltfaktor
EP	Eutrophierungspotential (<i>eutrophication potential</i>)
eq.	molare Äquivalente (<i>molar equivalents</i>)
ζ	allgemeiner Widerstandsbeiwert
Hilfst. (R)	Hilfstoffe (Reaktion)
GWP	Erderwärmungspotential (<i>global warming potential</i>)
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration (die Konzentration einer Substanz, die notwendig ist, für eine 50 %ige Inhibition <i>in vitro</i>)
ID	Innendurchmesser
K	(Produktions-) Kapazität, Massenstrom

K_L	Löslichkeitsprodukt
KP	Koppelprodukte
λ_R	reaktorabhängiger Widerstandsbeiwert
LC ₅₀	letale Konzentration, bei der 50 % der Versuchsorganismen innerhalb eines bestimmten Beobachtungszeitraumes sterben
LD ₅₀	letale Dosis, bei der 50 % der Versuchstiere, denen eine bestimmte Substanzmenge verabreicht wurde sterben
l_m	Länge des Mischbereiches vom Reaktorkanal
l_K	Reaktorkanallänge
LM	Lösungsmittel
logP _{OW}	Verteilungskoeffizient zwischen Octanol und Wasser
m_K	Masse
M	molare Masse
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
NP	Nebenprodukte
Nu	Nusselt-Zahl
NS	Niederschlag
ODP	Ozonzerstörungspotential (<i>ozone depletion potential</i>)
p	Druck, Druckmesspunkt
ρ	Dichte
P	Mischerleistung
PEI	Potenzielle Umweltauswirkungen (<i>potential environmental impact</i>)
POCP	photochemisches Ozonbildungspotential (<i>photochemical ozone creation potential</i>)
r	(Kanal-) Radius
R-Sätze	Risikosätze zum Umgang mit Chemikalien
RT	Raumtemperatur
RZA	Raum-Zeit-Ausbeute (<i>space-time-yield</i>)
S1, S2	Verweilzeit- bzw. Reaktionsstrecke
S	Selektivität
S^{-1}	Massenindex (ökologische Selektivität)
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
Sonst.	Sonstige Stoffe
T	Temperatur, Temperaturmesspunkt
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
τ_1	Wärmetransportzeit
τ_2	Mischzeit
$t_{Ret.}$	Retentionszeit
t_V	Verweilzeit
t_R	Reaktionszeit
U	Umsatz
UNF	nicht-metrisches Feingewinde (<i>Unified National Fine Thread</i>)
V	Volumen
\dot{V}	Volumenstrom, Flussrate
Verunr.	Verunreinigungen
$V_{Reaktor}$	Reaktorvolumen
ω	Flussgeschwindigkeit
WGK	Wassergefährdungsklasse

Chemisch

AcOH	Essigsäure
ACN	Acetonitril

Alk, ALK	Alkylrest
AlkNTS, TsN(NO)Alk	<i>N</i> -Alkyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamid
Ar	Aromat (im speziellen <i>p</i> -Toluen)
BS	Benzoessäure
BSOK	Kaliumbenzoat
Carbitol	Diethylenglycolmonoethylether, 2-(2-Ethoxy-ethoxy)ethanol
CH ₂ N ₂	Diazomethan
C ₃ H ₆ N ₂	Diazo-1-propan
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (chemisch)
Dioxan	1,4-Dioxan
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
EPDM	Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
H ₂ O	Wasser
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
HCl	Salzsäure
HNO ₂	salpetrige Säure
HNO ₃	Salpetersäure
i-PrOH	Isopropanol
KOH	Kaliumhydroxid
MeNH ₂	Methylamin
MeNH ₃ Cl	Methylaminhydrochlorid, Methylammoniumchlorid
MeOH	Methanol
MNU	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitrosoharnstoff (<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitrosourea)
MNTS	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamid (Diazald®)
MTBE	Methyl-tertiär-butylether
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaNO ₂	Natriumnitrit
NH ₃	Ammoniak
NO	Stickstoffmonoxid
NO ⁺	Nitrosylkation
NO ₂	Stickstoffdioxid
NO ₂ ⁺	Nitroniumion
N ₂ O ₃	Distickstofftrioxid
N ₂ O ₄	Distickstofftetroxid
PEEK	Polyetheretherketon
PNTS	<i>N</i> -1-Propyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamid
1-PrNH ₂	1-Propylamin
1-PrNH ₃ Cl	1-Propylaminhydrochlorid, 1-Propylammoniumchlorid
PTFE	Polytetrafluorethylen
THF	Tetrahydrofuran
TsCl	<i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (Tosylchlorid)
TsOH (*H ₂ O)	<i>p</i> -Toluensulfonsäure (monohydrat)
TsOK	Kalium- <i>p</i> -toluensulfonat
TsOAlk	<i>p</i> -Toluensulfonsäurealkylester
TsNHAlk	<i>N</i> -Alkyl- <i>p</i> -toluensulfonamid
TsNHMe	<i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid
TsNHPr	<i>N</i> -1-Propyl- <i>p</i> -toluensulfonamid

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Schemataverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
Formelverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen	6
2.1 Mikroreaktionstechnik (μ RT)	6
2.1.1 Definition und Einordnung	6
2.1.2 Besonderheiten (Vor- und Nachteile) und Anwendungsbereich	8
2.1.3 Stand der Forschung	12
2.2 Potentiale der Diazoalkane	16
2.3 Synthesestrategie, Prozessführung und -planung	18
2.4 Reaktionsstufen	21
2.4.1 Aminolyse	21
2.4.2 Nitrosierung	21
2.4.3 Diazoalkan-Freisetzung und -Nutzung	22
2.5 Bewertung chemischer Synthesen	25
2.5.1 <i>Green Chemistry</i> und <i>Green Engineering</i>	26
2.5.2 Prozessintensivierung	27
2.5.3 EATOS	28
2.5.4 Reaktionstechnische Bewertungsgrößen	30
2.5.5 Weiterführende Methoden und Beispiele	30
3 Experimenteller Teil	32
3.1 Chemikalien und besondere Stoffeigenschaften	32
3.1.1 Sulfonsäuren und deren Derivate	32
3.1.2 Diazoalkane	33
3.1.3 Reagenzien für die Synthesestufen	34
3.2 Analysemethoden	35
3.2.1 Hochdruckflüssigkeitschromatografie	35
3.2.2 Wasserbestimmung nach Karl-Fischer	37
3.2.3 Chloridbestimmung durch automatische Titration	38
3.2.4 Weitere Methoden	38
3.3 Diskontinuierliche Voruntersuchungen	39
3.3.1 Verwendete Geräte und Materialien	39
3.3.2 Versuchsablauf bei der diskontinuierlichen Aminolyse	39
3.3.3 Versuchsablauf bei der diskontinuierlichen Nitrosierung	39
3.3.4 Versuchsablauf bei der diskontinuierlichen Diazoalkan-Bildung	40
3.4 Kontinuierliche Synthesen mit μ RT	41
3.4.1 Verwendete Geräte und Materialien	41
3.4.2 Versuchsablauf der kontinuierlichen Aminolyse	45
3.4.3 Versuchsablauf der kontinuierlichen Nitrosierung	46
3.4.4 Versuchsablauf der kontinuierlichen Diazoalkan-Nutzung	47
4 Ergebnisse und Auswertung	48
4.1 Aminolyse von p-Toluensulfonylchlorid mit Alkylaminen	49
4.1.1 Voruntersuchungen	50
4.1.1.1 Zeitabhängigkeit	51
4.1.1.2 Lösungsmittel und Konzentrationen für TsCl (TsNHAlk)	51
4.1.1.3 Lösungsmittelabhängiges Phasenverhalten	54
4.1.1.4 Phasenuntersuchung	56
4.1.1.5 Anteil an Alkylamin zu TsCl	59
4.1.1.6 Temperaturmessungen	61
4.1.1.7 Chemische Bewertung der Aminolyse	66
4.1.1.8 Bewertung der Aminolyse mit EATOS	67
4.1.2 Kontinuierliche Aminolyse mit μ RT	70

4.1.2.1	Apparative Konfigurationen.....	71
4.1.2.2	Verhältnis von Alkylamin zu TsCl.....	74
4.1.2.3	Lösungsmittel und Konzentration für TsCl	75
4.1.2.4	Phasenverhalten und Phasenuntersuchung	76
4.1.2.5	Neutralisation mit Salzsäure	78
4.1.2.6	Verweilzeit vs. Reaktionszeit.....	78
4.1.2.7	Temperaturmessungen und Temperierung	79
4.1.2.8	Druckmessungen	82
4.1.2.9	Volumenstrom.....	83
4.1.2.10	Stabilität der kontinuierlichen Aminolyse.....	84
4.1.2.11	Reaktionstechnische Bewertung der Aminolyse	85
4.1.2.12	Aufarbeitung und Prozessintegration.....	87
4.2	Nitrosierung von N-Alkyl-p-toluensulfonamid mit Natriumnitrit	89
4.2.1	Voruntersuchungen.....	90
4.2.1.1	Einsatzform Natriumnitrit und Auswahl der Säure	91
4.2.1.2	Zeitabhängigkeit.....	92
4.2.1.3	Lösungsmittel und Konzentrationen für TsNHAlk (AlkNTS).....	93
4.2.1.4	Lösungsmittelabhängiges Phasenverhalten.....	94
4.2.1.5	Phasenuntersuchung und Aufarbeitung	95
4.2.1.6	Überschuss an Natriumnitrit und der eingesetzten Säure	98
4.2.1.7	Temperatureinfluss und -messungen.....	101
4.2.1.8	Nitrosierung im Anschluss an die Aminolyse.....	102
4.2.1.9	Chemische Bewertung der Nitrosierung.....	103
4.2.1.10	Bewertung der Nitrosierung mit EATOS.....	104
4.2.2	Kontinuierliche Nitrosierung mit μ RT.....	106
4.2.2.1	Apparative Konfigurationen.....	107
4.2.2.2	Überschuss an Natriumnitrit und Salzsäure	110
4.2.2.3	Lösungsmittel und Konzentration für TsNHAlk (AlkNTS)	111
4.2.2.4	Phasenverhalten und Phasenuntersuchung	112
4.2.2.5	Volumenstrom und Verweilzeit	112
4.2.2.6	Temperaturmessungen und Temperierung	113
4.2.2.7	Druckmessungen	113
4.2.2.8	Prozessstabilität	114
4.2.2.9	Nitrosierung im Anschluss an die Aminolyse (kontinuierlich).....	115
4.2.2.10	Reaktionstechnische Bewertung der Nitrosierung.....	116
4.2.2.11	Aufarbeitung und Prozessintegration.....	116
4.3	Freisetzung und Nutzung der Diazoalkane aus AlkNTS.....	118
4.3.1	Freisetzung und Nutzung von Diazomethan aus MNTS	119
4.3.2	Freisetzung und Nutzung von Diazo-1-propan aus PNTS.....	121
4.4	Prozessführung.....	124
4.4.1	Prozessstufeneinheiten	124
4.4.2	Prozessstufenübergang.....	125
4.4.3	Elektronische Prozessüberwachung.....	126
4.4.4	Abschließende Aufarbeitung und Rückgewinnung	128
5	Zusammenfassung	131
6	Literaturverzeichnis	139
7	Anhang.....	143
	Danksagung	152
	Persönliche Angaben.....	153
	Selbständigkeitserklärung	154

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anzahl der jährlichen Publikationen, die für das Schlagwort "microreactor" in den Datenbanken Scifinder [6] (blau) und Web of Knowledge [7] (rot) gefundenen wurden (Daten vor 1980 unberücksichtigt). Illustration des stetig steigenden Forschungsinteresses für das Gebiet der Mikroreaktionstechnik.	6
Abbildung 2:	Größeneinordnung der Mikroreaktionstechnik (englische Originalabbildung aus [10], für eine einfachere deutsche Fassung siehe [11]).	8
Abbildung 3:	links: Wärmetransportzeit $\tau_1 = r^2 a^{-1} \text{Nu}^{-1}$ in Abhängigkeit vom Kanalradius r für Wasser (20 °C, Temperaturleitfähigkeit $a = 1,4 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$); rechts: Mischzeit $\tau_2 = r^2 D^{-1}$ in Abhängigkeit vom Kanalradius r und dem Diffusionskoeffizienten D für Wasser (rot, 20 °C) und Stickstoff (grün, 20 °C, 1 bar) [29].	9
Abbildung 4:	Verschiebung des Explosionsbereiches, gekennzeichnet durch rapiden Druckanstieg, in einer Gasreaktion (H_2) durch μRT im Vergleich zum klassischen Apparat [30].	10
Abbildung 5:	links: Sechseckige Aluminium T-Mischerplatte mit meanderförmigem Kanal (Fraunhofer Institut für Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung (IFAM), Bremen) in einer Kunststoff-Einhausung; Mitte: Silizium/ Glas T-Mischer mit geradem Kanal (Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) Freiburg); rechts: Schlitz Interdigital Mikromischer SIMM-V2 (Institut für Mikrotechnik Mainz, IMM).	13
Abbildung 6:	Im MIMILE-Projekt erstellte μRT -Anlage als Beispiel für ein Reaktionssystem.	14
Abbildung 7:	Übersicht typischer Reaktionen von Diazoalkanen am Beispiel von Diazomethan.	16
Abbildung 8:	Aspekte einer ganzheitlichen Betrachtungsweise durch Einbeziehung von <i>up-</i> und <i>downstream</i> sowie weiterer Faktoren.	31
Abbildung 9:	Verwendete HPLC-Anlage von Jasco.	37
Abbildung 10:	Karl-Fischer-Titrator AQUA 50.00 von ECH zur Wasserbestimmung von Reaktionslösungen (-phasen).	37
Abbildung 11:	Verwendeter μ -Reaktor Stegmischer (ST-3-1) von Little Things Factory (LTF).	41
Abbildung 12:	links: T-Stücke, Y-Stücke, Kreuze (PTFE, PEEK, Upchurch Scientific) und Hähne (PTFE, Bohlender), die als vereinfachte, modellhafte (μ -)Reaktoren eingesetzt wurden. rechts: technische Darstellung von T-Stück und Kreuz von Upchurch Scientific, Abmessungen in inch [112].	42
Abbildung 13:	Durchschnittliche Ausbeuten an <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (TsNHMe) bei der Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid ($0,5 \text{ mol l}^{-1} \text{ TsCl}$) in verschiedenen Lösungsmitteln (ohne Temperierung, $t \approx 10 \text{ min.}$) mit $> 2,5 \text{ eq.}$ Methylamin (40 % aq.) im Verhältnis zu TsCl.	52
Abbildung 14:	Abhängigkeit der Ausbeute an <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (TsNHMe) von der Konzentration an <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) in ACN bei der Aminolyse mit 2,5 und 3,0 eq. Methylamin im Verhältnis zu TsCl (ohne weitere Temperierung, $t \approx 10 \text{ min.}$).	53
Abbildung 15:	links: Prozentualer Wassergehalt in der organischen Phase (blau) der Aminolyse mit $3 \text{ mol l}^{-1} \text{ p-Toluensulfonylchlorid (TsCl)}$ in THF mit Methylamin (40 % aq.); rechts: Prozentualer Wassergehalt in der organischen (blau) und wässrigen (rot) Phase, dem theoretisch möglichen Gesamtanteil in der wässrigen Phase (grün) gegenübergestellt.	57
Abbildung 16:	links: Prozentualer Chloridgehalt in der organischen Phasen (blau) der Aminolyse mit $3 \text{ mol l}^{-1} \text{ p-Toluensulfonylchlorid (TsCl)}$ in THF mit Methylamin (40 % aq.); rechts: Chloridmenge (mmol) in der organischen (blau) und wässrigen (rot) Phase im Vergleich zur theoretischen (eingesetzten) Gesamtmenge (grün).	57
Abbildung 17:	Vergleich des experimentell gefundenen Phasenverhältnisses $V_{\text{aq}} V_{\text{Ges}}^{-1}$ (blau) bei der Aminolyse zum theoretischen Phasenverhältnis (rot); links: mit <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) in THF gelöst ohne Neutralisation mit Salzsäure (theoretische Volumenreduzierung um 2 eq. Amin (grün)); rechts: mit TsCl in ACN gelöst und Neutralisation mit Salzsäure (theoretische Volumenreduzierung um das gesamte Amin (grün)).	58
Abbildung 18:	Vergleich des experimentell gefundenen Gesamtvolumens (blau) bei der Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid ($3 \text{ mol l}^{-1} \text{ TsCl}$ in THF) mit 1-Propylamin (ohne Neutralisation mit Salzsäure) zum theoretischen Gesamtvolumen (rot), sowie unter theoretischer Volumenreduzierung um 2 eq. 1-Propylamin (grün).	59
Abbildung 19:	Abhängigkeit der Ausbeute an <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (A, TsNHMe) und des Umsatzes an <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (U, TsCl) in der Aminolyse vom Verhältnis an	

	Methylamin (40 % aq.) zu TsCl bei 0,5 mol l ⁻¹ TsCl in ACN (nur organische Phase), Diethylether und Toluol (ohne Temperierung, t ≈ 10 min.).....	60
Abbildung 20:	Bespiele für Temperaturprofile der diskontinuierlichen Aminolyse bei unterschiedlichen Verhältnissen an Methylamin zu <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit anschließender Salzsäure-Zugabe (links: 1 mol l ⁻¹ TsCl in Carbitol; rechts: 3 mol l ⁻¹ TsCl in Dioxan). Die Stoßzugabe des Methylamins verursachte den ersten rapiden Temperaturanstieg und die Salzsäure-Zugabe den zweiten Temperaturanstieg.....	62
Abbildung 21:	ΔT ₁ -Werte aus den Temperaturmessungen der Aminolyse in unterschiedlichen Lösungsmitteln bei 0,5 und 1 mol l ⁻¹ <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl).....	62
Abbildung 22:	Temperaturänderung ΔT ₁ der Aminolyse; links: Konzentration an <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) in ACN (konstantes Verhältnis an Methylamin zu TsCl (2 - 5 eq.)); rechts: Verhältnis an Methylamin zu TsCl (konstante Konzentration an TsCl in ACN (0,5 - 4 mol l ⁻¹)).	63
Abbildung 23:	Temperaturänderung ΔT ₂ der Neutralisation mit Salzsäure nach der Aminolyse; links: Konzentration an <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) in ACN (konstantes Verhältnis von Methylamin zu TsCl (2 - 5 eq.)); rechts: Verhältnis von Methylamin zu TsCl (konstante Konzentration an TsCl in ACN (0,5 - 5 mol l ⁻¹)).	65
Abbildung 24:	¹ H-NMR-Spektrum von <i>N</i> -Propyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (TsNHPr) aus der Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit 1-Propylamin nach einfacher Isolation aus der organischen Phase, durch Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer.	67
Abbildung 25:	EATOS-Bewertung [98] von diskontinuierlichen Aminolysen von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin in verschiedenen Lösungsmitteln bei den jeweiligen höchstmöglichen Konzentration an TsCl bei der keine Niederschläge auftraten (S ⁻¹ : Massenindex, E: Umweltfaktor, EI _{in} : gewichteter Massenindex und EI _{out} : gewichteter Umweltfaktor, Bedingungen im Anhang).	68
Abbildung 26:	EATOS-Bewertung [98] von diskontinuierlichen Aminolysen von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin und 1-Propylamin in den Lösungsmitteln ACN, Ethanol, und THF (S ⁻¹ : Massenindex, E: Umweltfaktor, EI _{in} : gewichteter Massenindex und EI _{out} : gewichteter Umweltfaktor, Bedingungen im Anhang).	68
Abbildung 27:	EATOS-Bewertung [98] der favorisierten Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin in THF (rechts) zu vier ausgewählten Literatursynthesen gegenübergestellt (von links nach rechts [114; 117; 122; 115], S ⁻¹ : Massenindex, E: Umweltfaktor, EI _{in} : gewichteter Massenindex und EI _{out} : gewichteter Umweltfaktor). ..	69
Abbildung 28:	Kostenindex CI der EATOS-Bewertung [98] von diskontinuierlichen Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin und Propylamin in verschiedenen Lösungsmitteln bei der jeweiligen höchstmöglichen Konzentration an TsCl bei der kein Niederschlag auftrat.....	70
Abbildung 29:	Kostenindex CI der EATOS-Bewertung [98] der Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin in THF zu vier ausgewählten Literatursynthesen gegenübergestellt (von links nach rechts [114; 117; 122; 115])......	70
Abbildung 30:	links: Konfiguration A für die kontinuierliche Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylaminen, in der ausschließlich der Stegmischer zur Anwendung kam; rechts: Konfiguration B für die kontinuierliche Aminolyse, in der im Anschluss an den Stegmischer ein T-Stück als Reaktor eingesetzt wurde (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).	73
Abbildung 31:	Konfiguration C für die kontinuierliche Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylaminen, in der ausschließlich T-Stücke als Reaktoren genutzt wurden (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).	73
Abbildung 32:	Ausbeute an <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (TsNHMe) bei der kontinuierlichen Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (3 mol l ⁻¹ TsCl in THF) in Abhängigkeit vom Verhältnis von Methylamin zu TsCl (40 % aq., 1,9 - 3,8 eq.) ohne Neutralisation mit Salzsäure (blau, Konfiguration A, S2 87 cm, 90 - 120 ml h ⁻¹) und mit Neutralisation mit Salzsäure (rot, Konfiguration B, S1 87 cm, S2 73 cm, 108-150 ml h ⁻¹).	75
Abbildung 33:	Prozentualer Wasser- (links) und Chloridgehalt (rechts) der organischen Phase bei der kontinuierlichen Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin ohne Neutralisation mit Salzsäure (blau) und nach Neutralisation mit Salzsäure (rot) für unterschiedliche Verhältnisse von Methylamin zu TsCl.	76
Abbildung 34:	Chloridkonzentrationen der organischen (blau) und wässrigen (rot) Phase bei der kontinuierlichen Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin dem theoretischen Gehalt (grün) in der wässrigen Phase gegenübergestellt; links: ohne	

	Neutralisation mit Salzsäure sowie theoretisch bei Verbrauch von 2 eq. Amin (violett); rechts: nach der Neutralisation mit Salzsäure sowie theoretisch bei vollständigem Verbrauch von Amin (violett).....	77
Abbildung 35:	Prozentualer Wassergehalt der organischen (blau) und wässrigen (rot) Phase bei der kontinuierlichen Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin dem theoretischen Gehalt (grün) in der wässrigen Phase gegenübergestellt; links: ohne Neutralisation mit Salzsäure sowie theoretisch bei Verbrauch von 2 eq. Amin (violett); rechts: nach der Neutralisation mit Salzsäure sowie theoretisch bei vollständigem Verbrauch von Amin (violett).....	77
Abbildung 36:	Typischer Temperaturverlauf bei der kontinuierlichen Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (3 mol l ⁻¹ TsCl in THF) mit 1-Propylamin (80 % aq.) ohne Temperierung bei 720 ml h ⁻¹ mit Konfiguration C (T 1 und T 2 am Anfang und Ende von S1 87 cm, T 3 und T 4 am Anfang und Ende von S2 73 cm, T 5 Referenztemperatur) mit Einlaufzeit und Abkühlphase nach Pumpenstop (715 s).....	80
Abbildung 37:	Typischer Temperaturverlauf bei der mit Thermostat gekühlten kontinuierlichen Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (3 mol l ⁻¹ TsCl in THF) mit Methylamin (40 % aq.) bei 126 ml h ⁻¹ mit Konfiguration B (T 1 und T 2 am Anfang und Ende von S1 103 cm, T 3 am Anfang von nicht temperierten S2 58 cm, T 4 Referenztemperatur des Thermostaten) mit Einlaufzeit.....	82
Abbildung 38:	Typischer Druckverlauf bei der kontinuierlichen Aminolyse mit Einlaufzeit links: <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (2,5 mol l ⁻¹ TsCl in THF) mit Methylamin (40 % aq.) bei 530 ml h ⁻¹ mit Konfiguration A (p 1 im Zulauf von Methylamin (blau), p 2 im Zulauf von Salzsäure (rot), p 3 im Ablauf (grün), S2 22 cm, ungekühlt); rechts: TsCl (3 mol l ⁻¹ in THF) mit Methylamin (40 % aq.) bei 144 bis 576 ml h ⁻¹ mit Konfiguration B (p 1 im Zulauf von Methylamin (blau), p 2 im Zulauf von Salzsäure (rot), S1 57 cm, S2 104 cm, gekühlt).....	83
Abbildung 39:	Typische Verläufe der Ausbeuten in der kontinuierlichen Aminolyse von <i>p</i> -Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin (40 % aq.) bei Variation des Volumenstromes (blau 2,9 mol l ⁻¹ TsCl in ACN, 4,0 eq. Methylamin, Konfiguration C, S1 25 cm, S2 40,7 cm; rot 2,1 mol l ⁻¹ TsCl in ACN, 5,4 eq. Methylamin, Konfiguration C, S1 25 cm, S2 40,7 cm, grün 3,0 mol l ⁻¹ TsCl in THF, 2,7 eq. Methylamin Konfiguration B, S1 57 cm, S2 103,5 cm).....	84
Abbildung 40:	Abhängigkeit der Ausbeute an <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamid (MNTS) von der Reaktionszeit bei der Nitrosierung von <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (3 mol l ⁻¹ TsNHMe in THF) mit kommerzieller Natriumnitrit-Lösung (40 % aq., 2,5 eq.) bei 2,6 eq. Salzsäure (25 %) und 7 eq. Essigsäure (Eissessig) zu TsNHMe vor bzw. nach der Natriumnitrit-Zugabe (bei Raumtemperatur).....	92
Abbildung 41:	Zeitabhängigkeit der Nitrosierung bei ca. 0 °C mit 2,6 eq. Salzsäure (25 % aq.) und 2,5 eq. Natriumnitrit (40 % aq.) links: von TsNHMe (1 mol l ⁻¹ in THF) zu MNTS; rechts: von TsNHPr (1 mol l ⁻¹ in THF) zu PNTS.....	93
Abbildung 42:	Wassergehalt (Masseprozent) der organischen Phase nach der Nitrosierung von <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (3 mol l ⁻¹ TsNHMe in THF, Raumtemperatur, t = 30 min) bei Variation des Verhältnisses zu TsNHMe von Natriumnitrit (40 % aq., 1,3 - 3,3 eq.) und Salzsäure (25 % aq., 1,6 - 4 eq., blau), von Natriumnitrit (40 % aq., 1,3 - 2,9 eq.) bei konstanter Menge Salzsäure (25 % aq., 3,0 eq. rot), sowie von Salzsäure (25 % aq., 1,5 - 3,9 eq.) bei konstanter Menge Natriumnitrit (40 % aq., 2,5 eq. grün).....	96
Abbildung 43:	Wassergehalt (Masseprozent) der mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisierten bzw. gereinigten organischen Phase der Nitrosierung von <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (3 mol l ⁻¹ TsNHMe in THF, Raumtemperatur, t = 30 min) bei Variation des Verhältnisses zu TsNHMe von Natriumnitrit (40 % aq., 1,3 - 3,3 eq.) und Salzsäure (25 % aq., 1,6 - 4 eq., blau), von Natriumnitrit (40 % aq., 1,3 - 2,9 eq.) bei konstanter Menge Salzsäure (25 % aq., 3,0 eq. rot), sowie von Salzsäure (25 % aq., 1,5 - 3,9 eq.) bei konstanter Menge Natriumnitrit (40 % aq., 2,5 eq. grün).....	97
Abbildung 44:	Ausbeuten an <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamid (MNTS) bei der Nitrosierung von <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (1 mol l ⁻¹ TsNHMe in ACN, Raumtemperatur, t = 30 min) bei unterschiedlichen Verhältnissen der weiteren Edukte zu TsNHMe: Essigsäure (1,5 - 10,5 eq.) bei konstanter Menge Natriumnitrit (40 % aq., 1,2 eq., blau), Essigsäure (3,5 - 11,0 eq.) bei konstanter Menge Natriumnitrit (40 % aq., 2,0 eq., rot), Natriumnitrit (40 % aq., 1,6 - 3,0 eq.) bei konstanter Menge Essigsäure (25 % aq., 6,9 eq. grün).....	99

Abbildung 45:	Ausbeuten an <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamid (MNTS) bei der Nitrosierung von <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (1 mol l^{-1} TsNHMe in THF, Raumtemperatur) bei verschiedenen Verhältnissen von Natriumnitrit (40 % aq.) und Salzsäure (25 % aq.) zu TsNHMe aber konstantem Verhältnis dieser Komponenten zueinander.....	100
Abbildung 46:	Ausbeuten an <i>N</i> -Propyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamid (PNTS) bei der Nitrosierung von <i>N</i> -Propyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (TsNHPr) bei verschiedenen Verhältnissen von Natriumnitrit (40 % aq.) und Salzsäure (25 % aq.) zu TsNHPr (rot $4,3 \text{ mol l}^{-1}$ TsNHPr in THF), sowie bei verschiedenen Verhältnissen von Salzsäure (25 % aq.) aber konstantem Verhältnis von Natriumnitrit (2,3 eq. 40 % aq.) zu TsNHPr (blau $3,3 \text{ mol l}^{-1}$ TsNHPr in THF).....	101
Abbildung 47:	Typischer Temperaturverlauf der Nitrosierung von <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluensulfonamid (links: $0,5 \text{ mol l}^{-1}$ TsNHMe in Ethylacetat; rechts: 3 mol l^{-1} TsNHMe in ACN) bei verschiedenen Verhältnissen von Natriumnitrit (je T 1 bis T 4) und 6,9 eq. Essigsäure zu TsNHMe.....	102
Abbildung 48:	EATOS-Bewertung verschiedener Nitrosierungsmethoden (Lösungsmittel, Konzentration) und einer Literatursynthese (S ⁻¹ : Massenindex, E: Umweltfaktor, EI _{in} : gewichteter Massenindex, EI _{out} : gewichtete Umweltfaktor) nach Synthesen (oben) und gewichteten Faktoren (unten) geordnet.	105
Abbildung 49:	Kostenindex CI der EATOS-Bewertung verschiedener Nitrosierungsmethoden (Lösungsmittel, Konzentration).....	105
Abbildung 50:	links: Konfiguration D für die kontinuierliche Nitrosierung, in der ausschließlich der Stegmischer zur Anwendung kam; rechts: Konfiguration E für die kontinuierliche Nitrosierung, in der im Anschluss an ein T-Stück bzw. Y-Stück als Reaktor der Stegmischer eingesetzt wurde (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).....	108
Abbildung 51:	Konfiguration F für die kontinuierliche Nitrosierung, in der ausschließlich T-Stücke bzw. Y-Stücke als Reaktoren genutzt wurden (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).....	108
Abbildung 52:	Konfiguration G für die kontinuierliche Nitrosierung, in der TsNHAlk, Natriumnitrit und Salzsäure simultan in einem Kreuz als Reaktor zusammengeführt wurden (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).	109
Abbildung 53:	Konfiguration H für eine direkte Kopplung der Aminolyse mit der Nitrosierung und damit nur einmaliger HCl-Zufuhr, sowie ohne Phasenseparation nach der Aminolyse (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).	110
Abbildung 54:	Ausbeute an <i>N</i> -1-Propyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamid (PNTS) bei der kontinuierlichen Nitrosierung von <i>N</i> -1-Propyl- <i>p</i> -toluensulfonamid ($3,27 \text{ mol l}^{-1}$ TsNHPr in THF, 60 ml h^{-1}) mit verschiedenen Verhältnissen von Natriumnitrit (40 % aq., 24 - 84 ml h^{-1}) und Salzsäure (25 % aq., 24 - 84 ml h^{-1}) zu TsNHPr, aber konstantem Verhältnis dieser Komponenten zueinander (Konfiguration E, S1 15 cm, S2 202 cm).	111
Abbildung 55:	links: Ausbeuten der Nitrosierung bei unterschiedlichen Volumenströmen, rechts: Ausbeuten der Nitrosierung zu den Verweilzeiten aufgetragen (Konfiguration D, S2 262 cm, TsNHMe $3,0 \text{ mol l}^{-1}$ in THF, 2,5 eq. NaNO ₂ 40 % aq. und HCl 25 % aq.)	113
Abbildung 56:	Konfiguration I zur Diazoalkan-Freisetzung aus AlkNTS und Kaliumhydroxid und direkt folgender Reaktion durch Einleitung in eine Benzoesäurelösung (BS).	118
Abbildung 57:	Angestrebter Gesamtprozess zur effizienten Diazoalkan-Nutzung, der eine Regeneration des Nebenproduktes (TsOK) beinhaltet, welche jedoch nicht Teil dieser Arbeit war.	124
Abbildung 58:	Gradientenverlauf der HPLC-Methoden ACN2 (links) und MeOH2 (rechts) die in Tabelle 11 beschrieben sind.	148
Abbildung 59:	Leitfähigkeitsverlauf (blau) bei der Aminolyse, in der TsCl (3 mol l^{-1} in THF) zu 8 ml Methylamin (40%, verdünnt in 50 ml Wasser) aus einer Bürette tropfenweise zugegeben wurde. Die vertikalen Linien entsprechen den theoretischen Äquivalenzpunkten, falls 3,0 eq. (rot, 10,3 ml), 2,5 eq. (grün, 12,3 ml) oder 2,0 eq. (violett, 15,4 ml, stöchiometrisch) Methylamin zur vollständigen Umsetzung des TsCl erforderlich wäre..	149

Schemataverzeichnis

Schema 1:	Aminolyse von p-Toluensulfonylchlorid mit Alkylamin zu N-Alkyl-p-toluensulfonamid (Alkyl = Methyl oder 1-Propyl).	1
Schema 2:	Nitrosierung von N-Alkyl-p-toluensulfonamid mit Natriumnitrit und Salzsäure zu N-Alkyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid (Alkyl = Methyl oder 1-Propyl).	1
Schema 3:	Diazoalkan-Bildung aus N-Alkyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid mit Kaliumhydroxid (Alkyl = Methyl oder 1-Propyl, R = H oder C ₂ H ₅)	2
Schema 4:	Diazomethan-Bildung aus Methylamin und Nitrosylchlorid.	19
Schema 5:	Diazomethan-Bildung aus Hydrazin, Chloroform und Kaliumhydroxid.	19
Schema 6:	Molekülstrukturen, die als Vorstufen für die Bildung von Diazomethan genutzt werden; links: N-Nitroso-methylamid allgemein (R = Säurerest), Mitte: N-Methyl-N-nitrosoharnstoff (MNU) und rechts: N-Methyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid (MNTS). ...	19
Schema 7:	Diazomethanbildung aus N-Methyl-N-nitrosoharnstoff (MNU) und Kaliumhydroxid sowie Zerfall von ebenfalls gebildetem Kaliumcarbammat zu Kohlenstoffdioxid und Ammoniak.	20
Schema 8:	Bildung von Amiden aus Sulfonsäurechloriden und Carbonsäurechloriden.	21
Schema 9:	Bildung des Nitrosylkations aus Natriumnitrit und Salzsäure bei der Nitrosierung.	22
Schema 10:	Nitrosierung von N-Alkyl-p-toluensulfonamid (TsNHAlk) zu N-Alkyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid (AlkNTS) durch das Nitrosylkation (gebildet aus Natriumnitrit und Salzsäure, vgl. Schema 9, Alkyl bzw. ALK = Methyl oder 1-Propyl).	22
Schema 11:	Bildung von Diazomethan aus N-Methyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid (links) und von Diazo-1-propan aus N-1-Propyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid (rechts) mit Kaliumhydroxid (Ar = p-Toluen).	23
Schema 12:	Mechanismus (vereinfacht) zur Freisetzung von Diazomethan aus N-Methyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid durch Hydroxidbasen (Ar = p-Toluen) [93].	23
Schema 13:	Beispielreaktion von Diazomethan mit Benzoesäure zu Benzoesäuremethylester.	23
Schema 14:	Beispielreaktion von Diazo-1-propan mit Benzoesäure zu Benzoesäure-1-propylester.	23
Schema 15:	Aminolyse von p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylaminen zu N-Alkyl-p-toluensulfonamiden (ALK, Alkyl = Methyl oder 1-Propyl).	49
Schema 16:	Potentielle Bildung des Nebenproduktes N-Alkyl-bis(N-p-toluensulfon)-amin bei der Aminolyse von p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylamin, durch veränderten Überschuss bzw. Unterschuss des Alkylamins.	60
Schema 17:	Mögliche Protonierung von N-Methyl-p-toluensulfonamid durch Säure (beispielsweise Salzsäure).	65
Schema 18:	Verfahrensfließschema für die kontinuierliche Aminolyse von p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylaminen (M 1 oder M 2: Stegmischer oder T-Stücke, p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).	74
Schema 19:	Bildung von N-Alkyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid (AlkNTS) aus N-Alkyl-p-toluensulfonamid (TsNHAlk) mit Natriumnitrit und Salzsäure (Alkyl bzw. ALK = Methyl oder 1-Propyl).	89
Schema 20:	Formale Bildung von NaOH bei der Nitrosierung von N-Alkyl-p-toluensulfonamid (TsNHAlk) mit Natriumnitrit zu N-Alkyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid (AlkNTS), falls keine Säure zugegen wäre (Alkyl bzw. ALK = Methyl oder 1-Propyl).	90
Schema 21:	Verfahrensfließschema für die kontinuierliche Nitrosierung (M 1 oder M 2: Stegmischer oder T-Stücke, p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).	109
Schema 22:	Diazomethan-Bildung aus N-Methyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid mit Kaliumhydroxid.	119
Schema 23:	Diazo-1-propan-Bildung aus N-1-Propyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid mit Kaliumhydroxid.	121
Schema 24:	Reaktion von 2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethanol (Carbitol) mit Diazo-1-propan zu 1-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-propan.	122
Schema 25:	Reaktion von Isopropanol mit Diazo-1-propan zu 2-Propoxy-propan (2-Propyl-1-propylether).	122
Schema 26:	Reaktion von Wasser mit Diazo-1-propan zu 1-Propanol.	123

Schema 27:	Darstellung von p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) aus p-Toluensulfonsäure (TsOH) am Beispiel des Phosphorpentachlorids.	130
Schema 28:	Verfahrensfließschema für die kontinuierliche Produktion der Diazoalkan-Vorstufen (AlkNTS) aus p-Toluensulfonylchlorid (TsCl), in der die Aminolyse und Nitrosierung miteinander verknüpft sind (M1-4: Stegmischer oder T-Stücke, p1-4: Drucksensor, T1-7: Temperatursensor, S1-4: Verweilzeitstrecke).	151

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Wichtige, nach DIN EN ISO 10991 [9] definierte Begriffe der Mikroverfahrenstechnik	7
Tabelle 2:	Wichtungs- und Wirkkategorien im Bewertungsprogramm EATOS. Näherer Zusammenhang und Zuordnung der Belastungsfaktoren sind der Dissertation von M. Eissen und der Anleitung der Software EATOS und zu entnehmen [98].	29
Tabelle 3:	Übersicht über die verwendeten HPLC-Systeme.*	36
Tabelle 4:	Spezifikationen des μ -Reaktors Stegmischer (Typ ST-3-1) von LTF (links) und technische Skizze basierend auf einer Abbildung des Herstellers LTF (rechts) [111].	41
Tabelle 5:	Erprobte Lösungsmittel für die Aminolyse von p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylamin und verwendbare Konzentrationen ohne Niederschlagsbildung.	53
Tabelle 6:	Begriffsunterscheidung zur Reaktions-, Misch- und Verweilzeitstrecke.	71
Tabelle 7:	Daten und Ergebnisse des unterbrechungsfreien Betriebs der Aminolyse über 5 h.	85
Tabelle 8:	Unterbrechungsfreier Betriebstest der kontinuierlichen Nitrosierung von TsNHMe zu MNTS über 5 h.	115
Tabelle 9:	Verwendete Chemikalien und Stoffe für die zur Berechnung mit EATOS Daten ermittelt wurden. Die Daten wurden den allgemeinen Produkt-Webseiten oder Sicherheitsdatenblättern des Herstellers [134], sowie Stoffdatenbanken, wie Gestis [139] entnommen.	143
Tabelle 10:	Bedingungen und Ergebnisse angewandter diskontinuierlicher Aminolysen, die für die EATOS-Bewertung herangezogen wurden (Alk = Methyl oder Propyl, Umsätze > 99 %).	145
Tabelle 11:	Angewandte HPLC-Methoden.	148
Tabelle 12:	Retentionszeiten relevanter Substanzen bei den in Tabelle 11 beschriebenen Methoden.	148
Tabelle 13:	Beispielhafte Kapazitäten (K) und Raum-Zeit-Ausbeuten (RZA) der kontinuierlichen Aminolyse bei verschiedenen Bedingungen (durchschnittliche Ausbeuten 85-95 %, Me = Methyl, Pr = Propyl).	150
Tabelle 14:	Beispielhafte Kapazitäten (K) und Raum-Zeit-Ausbeuten (RZA) der kontinuierlichen Nitrosierung bei verschiedenen Bedingungen (Me = Methyl, Pr = Propyl).	150

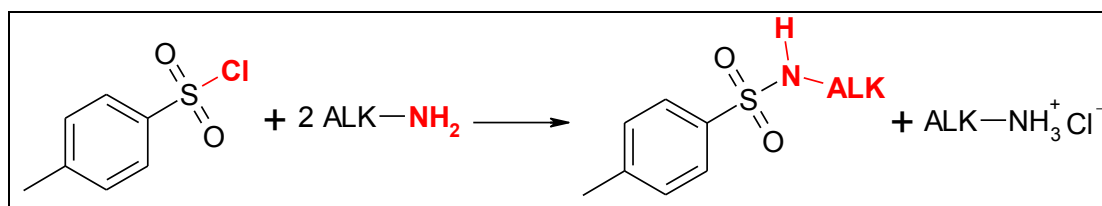
Formelverzeichnis

Formel 1:	Atomeffizienz [97]	25
Formel 2:	Massenindex (EATOS [98])	28
Formel 3:	E-Faktor (EATOS [98; 104])	28
Formel 4:	Kapazität K.	30
Formel 5:	Raum-Zeit-Ausbeute RZA.	30
Formel 6:	Berechnung für die Stoffmenge an Salzsäure, die zur Neutralisation von verbliebenem Alkylamin verwendet werden sollte (empirisch).	78

1 Einleitung

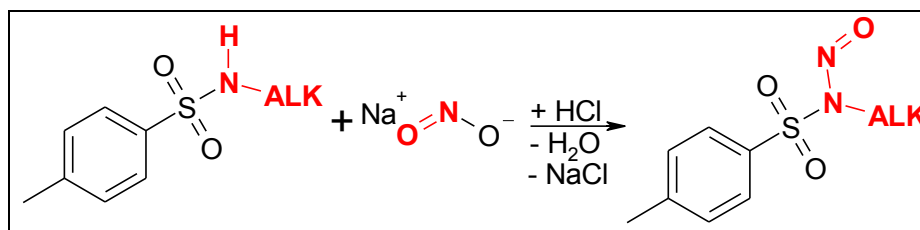
Diazoalkane sind reaktive Synthesebausteine in verschiedenen Reaktionstypen. Gefährliche Eigenschaften und eine potenzielle Abhängigkeit von der kommerziellen Bereitstellung ihrer Vorstufen hemmen aber die generellen Verwendungsmöglichkeiten der Diazoalkane. Das zugrunde liegende große ökologische und ökonomische Potential für den Einsatz im pharmazeutischen und feinchemischen Bereich kann nur vollständig ausgenutzt werden, wenn die Vorstufen effizient und sicher erzeugt werden können und dies mit einer sicheren Nutzung kombinierbar ist.

Grundsätzliches Ziel dieser Arbeit war es daher, einen Gesamtprozess für die Synthese der Vorstufen, der *N*-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamide (Alkyl = Methyl oder 1-Propyl) aus *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) unter Verwendung der Mikroreaktionstechnik (μ RT) zu erstellen, um die Reaktionsstufen auf effiziente und sichere Art und Weise in die kontinuierliche Verfahrensweise zu überführen. Der Prozess umfasst im ersten Schritt die Umsetzung von TsCl mit Methyl- bzw. 1-Propylamin zu *N*-Alkyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHAlk) - im Weiteren als **Aminolyse** (Schema 1) bezeichnet.



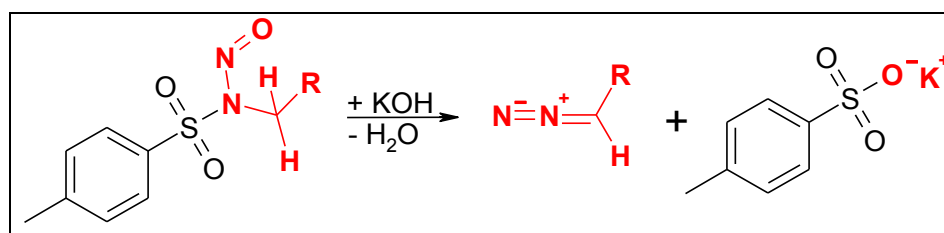
Schema 1: Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid mit Alkylamin zu *N*-Alkyl-*p*-toluensulfonamid (Alkyl = Methyl oder 1-Propyl).

Daraus wird die eigentliche Diazoalkan-Vorstufe durch Umsetzung mit Natriumnitrit in saurer Lösung generiert. Diese Reaktion wird im Weiteren als **Nitrosierung** bezeichnet (Schema 2).



Schema 2: Nitrosierung von *N*-Alkyl-*p*-toluensulfonamid mit Natriumnitrit und Salzsäure zu *N*-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (Alkyl = Methyl oder 1-Propyl).

Das Ziel der Arbeit umfasst weiterhin die Verknüpfung der Prozessstufen und die Einbeziehung der sicheren **Diazoalkan-Nutzung** mittels μ RT, die bereits am Beispiel der Bereitstellung und Reaktion von Diazomethan aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (MNTS) direkt im Mikroreaktor (μ -Reaktor) möglich ist (Schema 3) [1; 2]. Diese Anbindung und die Erweiterung auf Diazo-1-propan aus *N*-1-Propyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (PNTS) vervollständigten den avisierten Gesamtprozess zu einem abgeschlossenen Prozessabschnitt mit zukunftsorientierten Potentialen.



Schema 3: Diazoalkan-Bildung aus *N*-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid mit Kaliumhydroxid (Alkyl = Methyl oder 1-Propyl, R = H oder C₂H₅)

Als erweiterter Aufgabenbereich ergab sich weiterhin die effiziente Prozessgestaltung unter ökologischen und ökonomischen Kriterien. Dies umfasst die allgemeine Auswahl geeigneter Rahmenbedingungen, die Vorteile durch Verwendung der μ RT, Effizienzbetrachtungen unter Gesichtspunkten der Prozessintensivierung und *Green Chemistry* sowie weitergehende Überlegungen zur Rückführung, Aufarbeitung und Wertschöpfung von Nebenprodukten.

Mit der Erstellung eines Lastenheftes werden im Folgenden die aufgestellten Ziele, Aufgaben und Produktanforderungen im Detail erläutert und die Herangehensweise übersichtlich zusammengefasst.

Lastenheft

1. Zielbestimmung

Es soll ein Prozess erstellt werden, der die Produktion von MNTS und PNTS, also die Vorstufen des Diazomethans und Diazo-1-propans, aus TsCl ermöglicht. Weiterhin soll die Verbindung zu der bereits erprobten sicheren kontinuierlichen Synthese von Diazomethan aus MNTS durch Verwendung der μ RT [1; 2] geschaffen und diese auf Diazo-1-propan aus PNTS erweitert werden. Der entwickelte Prozess soll damit für analoge Vorstufenverbindungen, ohne größere apparative Umstellung anwendbar sein und Zugang zu weiteren ähnlichen Diazoalkanen gewähren.

2. Prozesseinsatz

Der Prozess soll die einfache *on-demand* Produktion von Diazoalkanen und deren Vorstufen im Labor ermöglichen. Der entwickelte Prozess soll damit, insbesondere durch Verwendung der μ RT, die Grundlage für eine Anlage für den Kleinmengenbetrieb bzw. für einen vorindustriellen Prototyps oder eine Pilotanlage - vorrangig im Labormaßstab - schaffen bzw. allgemein für eine einfache und schnelle Prozessentwicklung zur weiteren Erhöhung und flexiblen Anpassung der Produktionskapazität dienen.

3. Prozessfunktionen

In der Gesamtanlage soll die zweistufige Synthese von MNTS oder PNTS aus TsCl stattfinden und der Prozessschritt zur Frei- und Umsetzung von Diazomethan oder Diazo-1-propan einfach anzuschließen sein. Einzelne Prozessschritte sollen in kontinuierlicher Betriebsweise durchgeführt werden und diese insbesondere durch Komponenten der μ RT entscheidende Vorteile gegenüber diskontinuierlicher Verfahrensweise hervorbringen. Soweit möglich, sollen die Prozessschritte so miteinander verbunden sein, dass abgeschlossene Prozesseinheiten gegeben sind. Innerhalb des entwickelten Prozesses sollen die Bildung von *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHMe) oder *N*-1-Propyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHPr) aus TsCl und die Generierung von MNTS aus TsNHMe oder PNTS aus TsNHPr mit μ RT kontinuierlich stattfinden, ebenso wie die Synthese und Umsetzung von Diazomethan, woraus sich in der Weiterentwicklung auch die Nutzung von Diazo-1-propan ergibt.

Im Rahmen der zur Verfügung stehenden technischen und finanziellen Mittel sollen die Grundlagen für eine Steuerung und Überwachung des Prozesses entwickelt werden. Die Steuerung soll bei Auftreten von Havarien (z. B. starke Exothermie, starker Druckanstieg) in der Lage sein, die Anlage zu stoppen oder Warnungen auszugeben. Zur Überwachung sollen Daten zum Prozessverlauf erfasst werden, wie z. B. Druck, Temperatur, Durchflussrate und Verweilzeit.

4. Prozessdaten

Aus der Entwicklung des Prozesses sollen die praktischen Bedingungen für die kontinuierliche Synthese von TsNHMe und TsNHPr aus TsCl, MNTS und PNTS aus TsNHMe und TsNHPr sowie der Diazo-1-propan-Nutzung aus PNTS mit μ RT resultieren.

Diese Bedingungen sollen alle notwendigen Parameter, wie Konzentrationen, Verhältnisse, Lösungsmittel, Druck, Temperatur so umfassend wie möglich enthalten. Damit soll sich ein Parameterraum ergeben, der die Bedingungen umfasst, in denen die Synthesen grundsätzlich durchführbar sind und der Bereich weiter eingegrenzt wird, der unter verschiedenen Aspekten als optimal angesehen wird. Zu diesen Aspekten sollen neben Ausbeute, Umsatz und Selektivität und praktischen Gesichtspunkten vor allem Effizienzkriterien zählen. Daten der Effizienz des Prozesses umfassen Raum-Zeit-Ausbeuten (RZA), Durchflussraten, Verweilzeiten, Kapazitäten bzw. Massenströme und Energiebetrachtungen, aber auch die Mengen der entstehenden Abfälle und der Chemikalien- und Materialaufwand. Zusätzlich gilt es Daten zur Produktqualität zu ermitteln.

Angaben zur Überleitung zwischen den Syntheseschritten einschließlich der Diazoalkan-Nutzung sollen unter gleichen Aspekten gewonnen werden.

Einzelne wirtschaftliche Größen, wie Material- und Chemikalienkosten sollen zur grundlegenden Kosten-Nutzen-Beurteilung beitragen.

5. Prozessleistungen

Angestrebtes Leistungsziel ist es, dass der entwickelte Prozess MNTS oder PNTS in höchstmöglichen Ausbeuten in Abstimmung mit maximal erreichbarer Effizienz generiert. Diese Abstimmung beinhaltet die eigentlichen Synthesestufen, ihre Verbindung untereinander, aber auch die anschließende Freisetzung und Umsetzung von Diazomethan und Diazo-1-propan mit der μ RT. Da Effizienz und Wirtschaftlichkeit eng miteinander verbunden sind, sollen entsprechende Betrachtungen einbezogen werden.

6. Qualitätsanforderungen

Die Qualitätsanforderungen richten sich nach den Kriterien der Prozessintensivierung und den Regeln der *Green Chemistry* [3] in Abstimmung mit den praktischen Auslegungen. Effizienz, Umweltfreundlichkeit, Chemikalien, Abfall, Material und Energie und Kosten sind zu optimieren.

Im Folgenden werden die wichtigsten Arbeitsschritte, die für die Entwicklung der einzelnen Synthesestufen und des Gesamtprozesses in der Praxis vorgenommen wurden, dargestellt.

Der Prozess wurde am Beispiel des MNTS, der Diazomethan-Vorstufe, erarbeitet und angepasst. Dazu wurden Versuche in diskontinuierlichem (Halb-)Mikromaßstab durchgeführt und für die Übertragbarkeit in die μ RT adaptiert. Wichtig war hierbei, dass während der Reaktion keine Niederschläge auftraten, die zu Verstopfungen des μ -Reaktors führen können. Daher wurden homogene Flüssigphasenreaktionen bzw. zweiphasige (flüssig-flüssig) Systeme gesucht, die es erlaubten, das Produkt (öko-) effizient herzustellen. Begleitend wurden, soweit möglich, Kriterien der Effizienz (siehe Kapitel 2.5) betrachtet und eingearbeitet.

Die gefundenen Parameter wurden auf den kontinuierlichen mikroskaligen Betrieb übertragen, weiter verbessert und praktisch erprobt, wobei auch hier der Fokus auf der Gestaltung nach den Gesichtspunkten der Effizienz lag. Die Effizienzbeurteilung der einzelnen Prozessschritte erfolgte zusätzlich in Gegenüberstellung zu diskontinuierlichen Beispielsynthesen im Labormaßstab. Die Verknüpfung zueinander angrenzender Prozessschritte war ein entscheidender Aspekt für weitergehende Effizienzvorteile, hierfür wurden tiefergehende Untersuchungen durchgeführt.

Für die Übertragung auf die Vorstufe für Diazo-1-propan, PNTS, waren wenige Voruntersuchungen und geringe Änderungen gegenüber MNTS (der Diazomethan-Vorstufe) zur kontinuierlichen Durchführung mit μ RT nötig. Auswirkungen auf die Effizienz und die Verknüpfungen der Prozessschritte wurden ebenfalls betrachtet.

Abgeleitet von der kontinuierlichen Diazomethan-Synthese mit μ RT wurde auch die Freisetzung von Diazo-1-propan mit direkter Umsetzung im μ -Reaktor erprobt. Wichtiger Aspekt war hierbei der nahtlose Übergang vom Vorstufenprozess, der für die kontinuierliche Diazomethan-, wie auch für die Diazo-1-propan-Synthese zu erstellen war.

Abschließend erfolgten die Einschätzungen zum Effizienzpotential und des ökologischen Wertes eines solchen Gesamtprozesses.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Mikroreaktionstechnik (μ RT)

2.1.1 Definition und Einordnung

Die Ursprünge der Mikroverfahrenstechnik (μ VT) werden häufig im Ende der 80er bzw. Anfang der 90er Jahre gesehen. Eine erste Beschreibung eines mikrostrukturierten Systems liegt in einer Patentschrift von 1986 vor [4]. Der Begriff „Mikroreaktor“ wurde aber bereits eher verwendet (ab 50er Jahre), nur meist in anderen Zusammenhängen und für Gasphasenreaktionen, ohne Bezug zu den speziellen Besonderheiten der μ VT. Die praktische Erprobung setzte ab 1991 mit der Entwicklung von Mikrowärmetauschern mit hohen Wärmeaustauschkoeffizienten (bis $1700 \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-1}$) am Forschungszentrum Karlsruhe ein [5]. Damit begannen auch die systematische Erfassung der Vorteile und die Erforschung der Besonderheiten und Möglichkeiten, die sich nach kurzer Zeit auf die internationale Ebene ausdehnte. Insbesondere die Nutzung von Mikrostrukturen in Reaktoren für flüssige Phasen war eine bedeutende Innovation. Der rasche Forschungsfortschritt äußert sich in der stetig zunehmenden Anzahl an jährlichen Publikationen zu der Thematik (Abbildung 1).

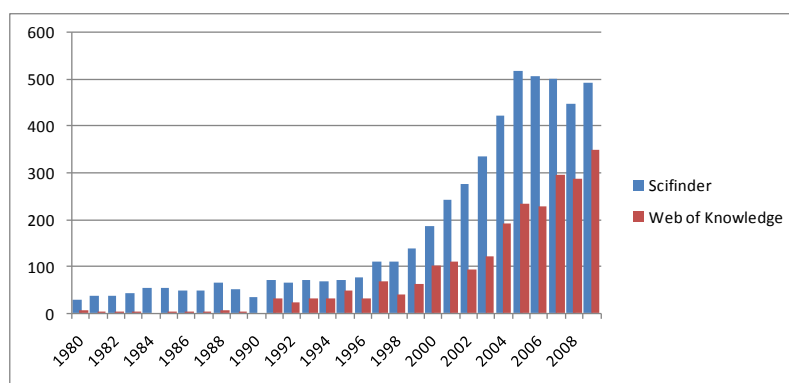


Abbildung 1: Anzahl der jährlichen Publikationen, die für das Schlagwort "microreactor" in den Datenbanken Scifinder [6] (blau) und Web of Knowledge [7] (rot) gefundenen wurden (Daten vor 1980 unberücksichtigt). Illustration des stetig steigenden Forschungsinteresses für das Gebiet der Mikroreaktionstechnik.

Ältere (erste) Definitionen zur Thematik beziehen sich häufig auf die Strukturdimensionen, wie z. B. der Vorschlag der DECHEMA [8] von 1995: „Unter Mikroreaktoren werden dreidimensionale Strukturen verstanden, in denen chemische Umsetzungen durchgeführt werden können und die durch geeignete Verfahren der Mikrotechnik in fester Matrix erzeugt werden.“

Seit 2008 sind viele Begriffe der Thematik verbindlich in der DIN EN ISO 10991 [9] definiert. Die wichtigsten relevanten Beispiele sind in der nachfolgenden Tabelle 1 erfasst.

Tabelle 1: Wichtige, nach DIN EN ISO 10991 [9] definierte Begriffe der Mikroverfahrenstechnik

Mikroverfahrenstechnik (μ VT)	Verfahrenstechnik in technischen Apparaten, deren innere Geometrien Abmessungen im Mikrometerbereich bis zu wenigen Millimetern aufweisen.
Verfahrenstechnik	Durchführung physikalischer, chemischer und biologischer Prozesse innerhalb technischer Apparate.
Mikroreaktionstechnik (μ RT)	Reaktionstechnik in technischen Apparaten, deren innere Geometrien Abmessungen im Mikrometerbereich bis zu wenigen Millimetern aufweisen.
Reaktionstechnik	Durchführung chemischer Prozesse (Reaktionen, Stoffumwandlungen) innerhalb technischer Apparate.
Mikrofluidik	Handhaben von Fluiden in technischen Apparaten, deren innere Geometrien Abmessungen im Mikrometerbereich bis zu wenigen Millimetern aufweisen.
Mikrosystemtechnik	Kombination von Mikrotechniken, u. a. Mikroelektronik, Mikroaktorik und Mikrofluidik, z. B. in der Mikroverfahrenstechnik.
Mikroreaktor Mikrostruktureaktor	mikroverfahrenstechnische Komponente mit der primären Funktion der Stoffumwandlung durch chemische Reaktion.
Mikromischer	mikroverfahrenstechnische Komponente mit der primären Funktion des Mischens von fluiden Stoffen.

Diese Definitionen geben eine klare größenhierarchische Einordnung und zeigen damit die deutliche Abgrenzung zur Nanochemie (z. B. Zeolithe, Dendrimere, spezielle Oberflächenstrukturen, aktive Katalysatorzentren) und zum makroskopischen Bereich (Laborkolben, Strömungsrohr), wie in Abbildung 2 dargestellt.

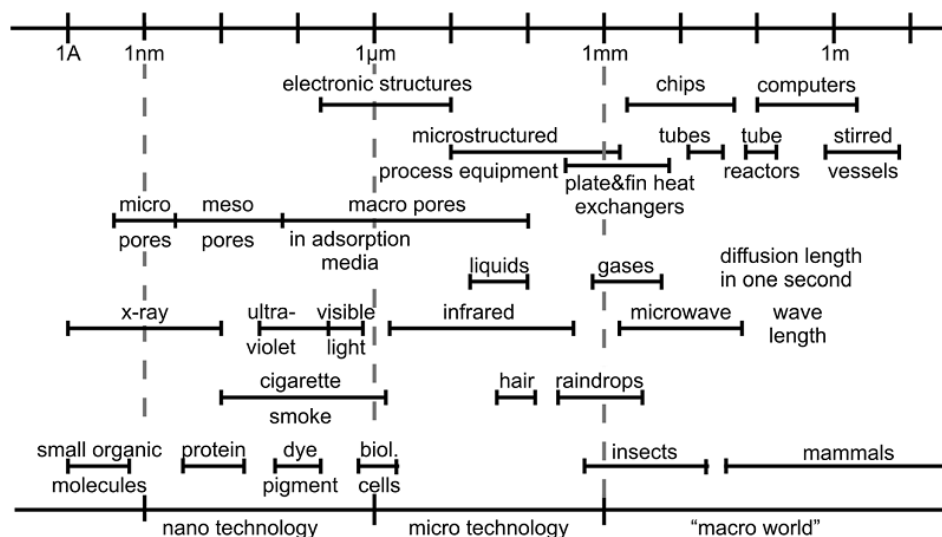


Abbildung 2: Größeneinordnung der Mikroreaktionstechnik (englische Originalabbildung aus [10], für eine einfachere deutsche Fassung siehe [11])

Es ist wichtig, dass sich die beschriebene Einordnung in erster Linie auf die reaktionsrelevanten Strukturen bezieht und ausdrücklich nicht auf die äußeren - makroskaligen - Abmessungen. Es werden zumeist mikrostrukturierte Bauteile (Mischer, Reaktoren, Verweilzeitmodule, Wärmetauscher und Separatoren) verwendet, deren innere Kanalquerschnitte im Bereich von ca. 10 bis 1500 μ m liegen. Die Peripherie, wie Pumpen, Sensoren, Steuerelemente oder ähnliches ist bisher nur in Einzelfällen ebenfalls miniaturisiert.

2.1.2 Besonderheiten (Vor- und Nachteile) und Anwendungsbereich

Durch die Errichtung von kontinuierlich arbeitenden Reaktionsstrecken auf bzw. besser mit geringstem Raum ergeben sich verschiedene Besonderheiten, die insgesamt zu vielen Vorteilen [12–28] führen können. Unter kritischer Berücksichtigung der wenigen Nachteile können effiziente Prozesse nach den Maßstäben moderner Chemie innerhalb ungewöhnlich kurzer Entwicklungszeiten erstellt werden.

Die wichtigsten Besonderheiten der Mikrostrukturen liegen im hohen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis, dem extrem kleinen Reaktorvolumen und den speziellen Strukturen im Mikrometerbereich. Die bedeutendsten resultierenden Vorteile gegenüber konventioneller Labor- und Verfahrenstechnik sind:

- die kontinuierliche Prozessführung, die durch die allgemeine geringe Bauteilgröße auch im Labor anwendbar ist.

- extrem kurze Transportwege aufgrund der kleinen Kanalgeometrie, insbesondere für den Wärme- und Stofftransport (Abbildung 3), wodurch in vielen Fällen bestehende Transportlimitierungen aufgehoben bzw. umgangen werden. Zum Beispiel können unerwünschte *hot spots* zwar nicht verhindert, die Wärme aber so schnell und effektiv abgeführt werden, dass es nicht zu negativen punktuellen Überhitzungen im Reaktor kommt (Unterdrückung von *hot spots*). Das hohe Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis ermöglicht es, hohe Wärmemengen effektiv über die Wände abzuführen, wodurch besonders bei stark exothermen Reaktionen eine gute Temperaturkontrolle erreicht werden kann.

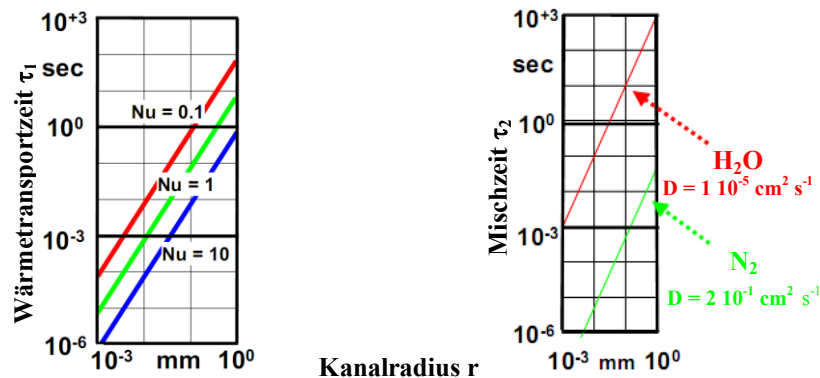


Abbildung 3: links: Wärmetransportzeit $\tau_1 = r^2 a^{-1} \text{Nu}^{-1}$ in Abhängigkeit vom Kanalradius r für Wasser (20 °C, Temperaturleitfähigkeit $a = 1,4 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$); rechts: Mischzeit $\tau_2 = r^2 D^{-1}$ in Abhängigkeit vom Kanalradius r und dem Diffusionskoeffizienten D für Wasser (rot, 20 °C) und Stickstoff (grün, 20 °C, 1 bar) [29].

- auf die Reaktionskinetik abgestimmte, teils äußerst geringe Verweilzeiten (ms - h) bei kleinsten Volumina, wodurch die technischen Möglichkeiten für den sicheren Einsatz hochreaktiver Stoffe aber auch für die Nutzung instabiler Intermediate gegeben sind. Bei Reaktionen mit kurzen Reaktionszeiten kann sich durch besser abgestimmte Verweilzeiten z. B. eine höhere Selektivität ergeben, falls zusätzlich langsamere Konkurrenzreaktionen bestehen.
- sehr effektives schnelles Vermischen, wodurch neben geringem aufzuwendenden Energieeintrag auch gut definierte feindisperse Emulsionen mit hoher Austauschfläche zugänglich sind; die Einstellung der Teilchengröße erfolgt dabei über den verwendeten Kanalquerschnitt und das Mischprinzip.
- kleine Diffusionswege, die sich positiv auf das homogene Mischen, sowie günstigenfalls auf Selektivität und Ausbeute auswirken; die Rückvermischung kann bestenfalls vollständig vernachlässigt werden.

- die Handhabung von leichtflüchtigen oder toxischen Verbindungen in den kleinen gas- und flüssigkeitsdichten Reaktoren, ohne die Prozesssicherheit herabzusetzen.
- ein geringes *hold-up*-Volumen durch das sehr hohe Sicherheit (Abbildung 4) in der Nutzung explosiver Gemische und Gefahrstoffe (zeitliche und örtliche Konzentration äußerst gering) gewährleistet wird.
- geringes Gefahrenpotential auch im Havariefall bzw. bei Betriebsstörungen (hohe Prozesssicherheit), da das „run-away“ von Reaktionen, Feuer- bzw. Explosionsdurchschläge unterdrückt werden kann und der mögliche Schadensbereich mit der kleinen Reaktorgröße begrenzt ist. Das geringe Reaktorvolumen als auch eine hohe Wandstärke im Verhältnis dazu, führen zusätzlich zu einer hohen Druckstabilität im Explosionsfall (Materialabhängig).

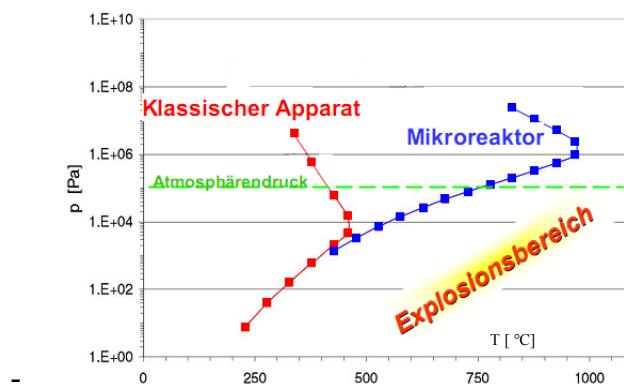


Abbildung 4: Verschiebung des Explosionsbereiches, gekennzeichnet durch rapiden Druckanstieg, in einer Gasreaktion (H_2) durch μ RT im Vergleich zum klassischen Apparat [30].

- der Einsatz als flexibel kombinierbare Modulkomponenten, auch in Kombination mit regulärer Labortechnik (Baukastensysteme), aufgrund der allgemein kleinen Bauteilgröße.
- durch eine effiziente individuelle Optimierung einzelner Prozessstufen ermöglichte kurze Entwicklungsphase (*time to market*).
- die zeit- und kosteneffiziente Anpassung der Produktion (*scale-up*) durch Vervielfältigung der Prozessstrecken bzw. mikroverfahrenstechnischer Komponenten (*numbering-up* Prinzip), aber auch durch Erhöhung der Anzahl an Mikrostrukturen innerhalb der Komponenten (*equaling-up* Prinzip) und bedarfsgerechte Produktionsmengenregelung (*on-demand*).

- die Produktion verschiedener Produkte bei geringen Umstellzeiten (*multi purpose* Anlage), und die Eignung für das Reaktionsscreening.
- verbesserte Ausbeuten und Selektivitäten durch präzise Parametereinstellung und Reaktionskontrolle sowie Einsparungen im Reagenzienverbrauch und in Bezug auf die Abfallgenerierung, durch ein verbessertes Prozessverständnis und genaue Prozessführung.

Folgende generelle Nachteile der μ RT sind zu nennen:

- Die stärkste Einschränkung für die μ RT bilden Feststoffe im Größenbereich der Kanäle. Eingesetzte Lösungen müssen entsprechend filtriert werden, Feststoffe dürfen sich während den Reaktionen nicht unkontrolliert bilden und Ablagerungen müssen entfernt werden. Ausnahmen davon bilden Prozesse, in denen gerade durch Verwendung der μ RT Partikel bestimmter Größe gebildet werden. Diese Prozesse erzeugen in den meisten Fällen Nanopartikel in Suspension (z. B. [31]), die, wenn sie eine Größeneinheit kleiner als die Kanäle sind, weitgehend unproblematisch hergestellt werden können.
- Die kontinuierliche Prozessführung erfordert eine aufwendige Prozesskontrolle, an die durch die kleinen Strukturen zusätzliche Anforderungen gestellt werden.
- Gegenüber konventioneller Labortechnik ist generell ein größerer Umfang an Peripheriegeräten erforderlich.
- Da es keine Universalreaktoren gibt, müssen geeignete Reaktoren für die jeweilige Anwendung ermittelt oder u. U. erst hergestellt werden.
- Es sind nur wenige komplette Systeme erhältlich. Insbesondere für eine spezielle Aufgabe bzw. Anforderung müssen die Systeme in den meisten Fällen individuell zusammengestellt werden. Auch Baukastensysteme erfüllen häufig nicht die nötigen Anforderungen. Zwar gibt es mittlerweile für die einzelnen Komponenten viele Anbieter, für deren Zusammenstellung zu kompletten Systemen gibt es aber nur wenige Spezialisten der Mikrosystemtechnik. Der Selbst-/ Eigenbau der erforderlichen μ RT-Anlagen herrscht zurzeit noch vor.
- Die Grenzwerte und Richtlinien von der konventionellen Verfahrenstechnik sind nicht anwendbar oder übertragbar, es müssen daher technische und rechtliche Bedingungen im Allgemeinen erst etabliert werden.

Durch die vielen Vorteile und unter Beachtung der relativ wenigen Nachteile bietet die Mikroverfahrenstechnik ideale Bedingungen für:

- Prozesse, die durch Wärme- (stark exotherme oder endotherme Reaktionen) und Stofftransport limitiert sind,
- selektivitätskritische Reaktionen durch einheitlich kurze Verweilzeiten,
- die Verarbeitung von toxischen oder explosiven Gefahrstoffen, instabilen Intermediaten und hochreaktiven Gemischen,
- die Entwicklung von pharmazeutischen Produkten in der klinischen Phase bis zur Marktreife,
- die Entwicklung und Herstellung von Feinchemikalien, oder Produkten, die starken Nachfrageschwankungen unterliegen, und
- die Erschließung neuer Produkte durch innovative Reaktionswege oder durch die Erzeugung extremer Bedingungen.

Die μ RT soll konventionelle Labor- und Produktionstechnik dort ersetzen oder erweitern, wo Heizen und Kühlen, Reagieren oder Extrahieren unter besonderen Bedingungen, wie hohen Drücken, innerhalb kurzer Zeit oder mit hohem Stoff- und Wärmetransport erforderlich sind. In anderen Gebieten, besonders beim Trocknen, Kristallisieren, Feststoffbehandlung, Separieren oder Destillieren sind konventionelle makroskalige Techniken besser geeignet.

2.1.3 Stand der Forschung

Allgemeine Forschungsschwerpunkte innerhalb der Mikroreaktionstechnik befassen sich mit der Konstruktion neuer Reaktoren (Beispiele Abbildung 5) und den besonderen Strömungsverhältnissen in μ -Reaktoren (Mikrofluidik).

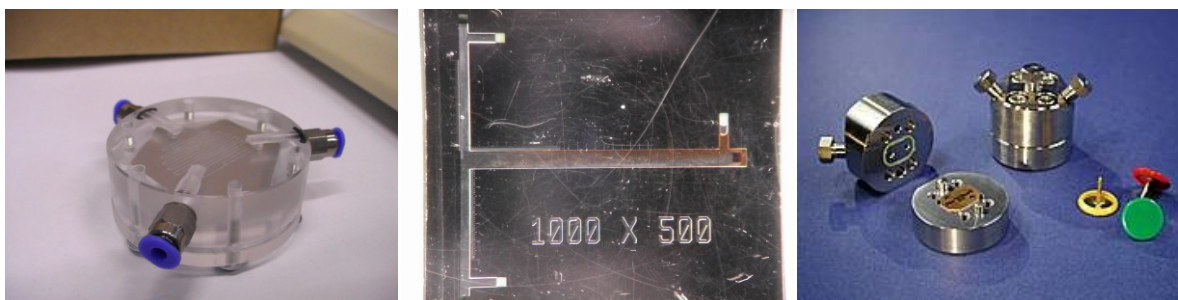


Abbildung 5: links: Sechseckige Aluminium T-Mischerplatte mit meanderförmigem Kanal (Fraunhofer Institut für Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung (IFAM), Bremen) in einer Kunststoff-Einhausung; Mitte: Silizium/ Glas T-Mischer mit geradem Kanal (Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) Freiburg); rechts: Schlitz Interdigital Mikromischer SIMM-V2 (Institut für Mikrotechnik Mainz, IMM).

Anwendung findet die μ RT mittlerweile in fast allen Gebieten der Chemie, aber auch in der Biochemie, Physik und Medizin. Ein interessantes Beispiel ist die Herstellung von Nanopartikeln [31], die besonders von der μ RT profitieren kann oder gerade dadurch erst (definiert) möglich wird und damit einen besonderen Einfluss auf die Nanochemie gewinnen kann. Ein weiteres großes Entwicklungsfeld für die μ VT liegt im Energiebereich; speziell die Brennstoffzellentechnik [32] und die katalytische Herstellung von Wasserstoff [33; 34] wird im μ -Reaktor erprobt. Ein weiteres großes Forschungs- und Einsatzgebiet liegt im Bereich der Biochemie [35]. Hier verbinden sich auf eindrucksvolle Weise Mikrobiologie mit der Verfahrenstechnik, z. B. in Reaktionen mit immobilisierten Enzyme in μ -Reaktoren (teils elektrochemisch unterstützt).

Die μ RT konnte schon für verschiedene organische Reaktionen erfolgreich eingesetzt werden. Im Allgemeinen werden in der Erforschung Reaktionen ausgesucht, die für die μ RT besonders geeignet erscheinen. Forschungsschwerpunkte bilden Reaktionen, die einerseits mindestens eine der zuvor beschriebenen Besonderheiten, wie starke Exothermie, spezielle Kinetik oder Beteiligung von Gefahrstoffen, ausgeprägt zeigen, andererseits nicht die nachteilige Beteiligung von Feststoffen aufweisen. Viele der zugehörigen Beispiele werden in der Gasphase oder unter Beteiligung einer Gasphase durchgeführt, wie die direkte Fluorierung [36].

Zusätzlich zur Forschung und der einsetzenden industriellen Umsetzung wird auch bereits die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses an den Hochschulen, in Seminaren und Workshops durchgeführt. Um zu theoretischen Kenntnissen auch praktische Fähigkeiten zu vermitteln, wurden Praktika erarbeitet und spezielle μ RT-Anlagen erstellt. Im Rahmen des Mitteldeutschen Clusters von mikroverfahrenstechnischen Lehrexperimenten für die universitäre Aus- und Weiterbildung (MIMILE-Projekt), das unter Beteiligung des Institut für

Technische Chemie und Umweltchemie (ITUC) verlief, wurden z. B. die in Abbildung 6 gezeigte μ RT-Anlage angefertigt und Praktikumsversuche entwickelt.

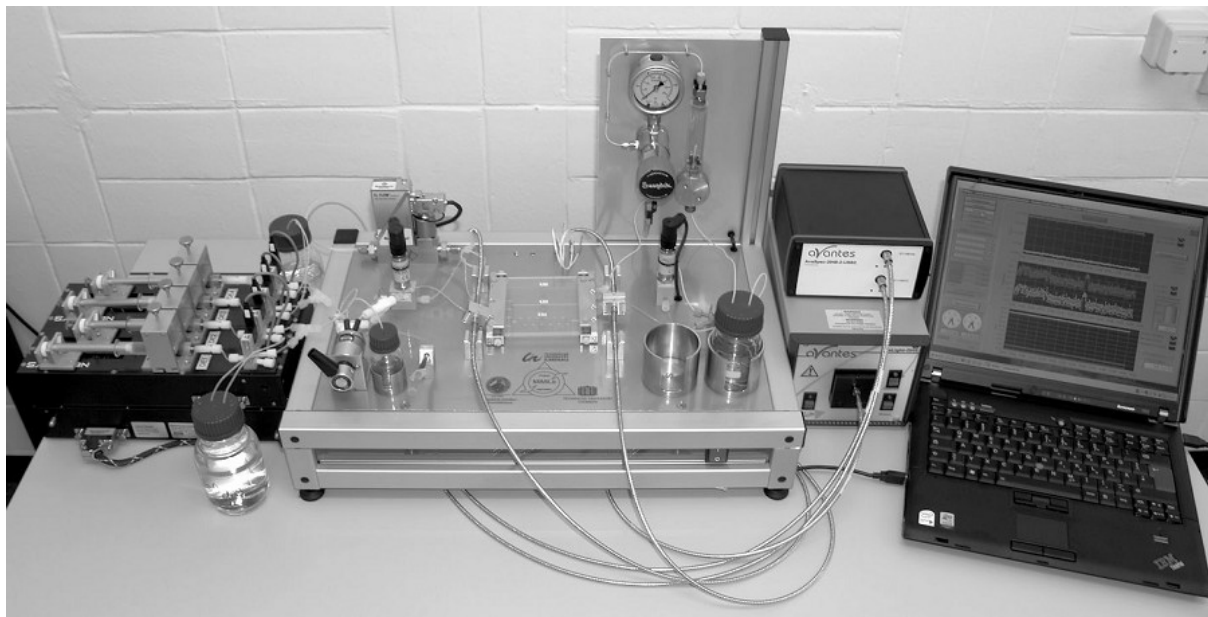


Abbildung 6: Im MIMILE-Projekt erstellte μ RT-Anlage als Beispiel für ein Reaktionssystem.

Für die hier vorzunehmende Entwicklung der Vorstufen von Diazoalkanen waren bereits mit der μ RT erprobten Reaktionen, wie die Bildung von Amiden, die Hydrolyse von Säurechloriden oder die der Umsetzung mit Nitriten verwandte Nitrierungen, direkt relevant. Beispielsweise wurden für die stark exotherme Hydrolyse von Acetylchlorid unterschiedliche Temperierungsmethoden erprobt [37], und die Bildung von Amiden aus Säurechloriden wurde als Beispielreaktion für eine Studie zur Vervielfachung der Reaktorstrukturen genutzt [38]. In einer anderen Arbeit wurde die Herstellung deuterium-markierter Amide in μ -Reaktoren gezeigt [39].

Nitrierungen wurden gegenüber den Hydrolysen von Säurechloriden oder den Amidbildungen bereits weitaus umfangreicher mit der μ RT untersucht und erprobt. Es konnte z. B. gezeigt werden, dass sogar explosives Acetylnitrat (aus Essigsäureanhydrid und Salpetersäure) [40] einsetzbar oder die sichere Herstellung von Nitroglyzerin [41; 42] in medizinischer Qualität möglich ist.

Die höchste Relevanz für diese Arbeit haben aber die Beispiele, in denen die typische Nitriersäure, eine äußerst reaktive Säuremischung (Salpetersäure/ Schwefelsäure), zum Einsatz kommt [43–52].

Bei der Nitrierung mit einer Säuremischung (Salpetersäure/ Schwefelsäure) [50] ist die μ RT gezielt für Parameterscreening eingesetzt worden, um das *scale-up* durch *numbering-up* ersetzen und die industrielle Prozessentwicklung verkürzen zu können.

In mechanistischen Studien stark exothermer Nitrierungen wurde der Einfluss von veränderten Prozessbedingungen auf den Umsatz mittels IR-Spektroskopie, Thermographie und HPLC-Messungen und Gewährleistung der Stabilität des gesamten Mikroreaktionsprozesses untersucht [51].

Erste ökonomische Bewertungen der Potentiale der Mikroreaktionstechnologie [52] zeigten am Beispiel von Nitrierungen, dass Einsparungen durch den Einsatz der Mikroreaktoranlage im Vergleich zur diskontinuierlichen Synthese möglich sind.

Kralisch, Kreisel und Stark [53] zeigten mittels Ökobilanzierung der Produktion von *m*-Anisaldehyd aus *m*-Bromoanisol die ökologischen Vorteile des kontinuierlichen Prozesses im Mikroreaktorsystem im Vergleich zum absatzweise betriebenen Rührkessel. Vor allem die Einsparungen des Energie- und Lösungsmittelverbrauchs und die Steigerung der Ausbeute tragen dazu bei, die Umweltbelastungen, die aufgrund einer komplexeren Peripherie (Herstellung der Reaktoren, Thermostaten etc.) zu erwarten wären, als vernachlässigbar anzusehen.

2.2 Potentiale der Diazoalkane

Die vielseitige Chemie des Diazomethans [54–57] ist seit langem bekannt. Wie Abbildung 7 zeigt, kann Diazomethan als Methylierungsmittel für eine Vielzahl von funktionellen Gruppen [58–66] verwendet werden. Über die Bildung von Carbenen werden auch die Methyleninsertionen, z.B. in Metall-Halogen-Bindungen [67], ermöglicht. Zusätzlich lässt sich Diazomethan in 1,3-dipolaren Additionen, wie der Bildung von Pyrazolen aus Olefinen, nutzen. Im Gegensatz zu anderen Methylierungsmitteln (z.B. Dimethylsulfat oder Methyljodid) eignet sich Diazomethan aufgrund seiner Reaktivität hervorragend zur selektiven Methylierung (und Methyleninsertion) bei Naturstoffen und komplexen pharmazeutischen Verbindungen unter milden Bedingungen (0-20 °C, Normaldruck, pH-neutral) [61; 68–71]. Viele der Reaktionen mit Diazomethan besitzen den zusätzlichen Vorteil, dass als Nebenprodukt formal nur Stickstoff entsteht.

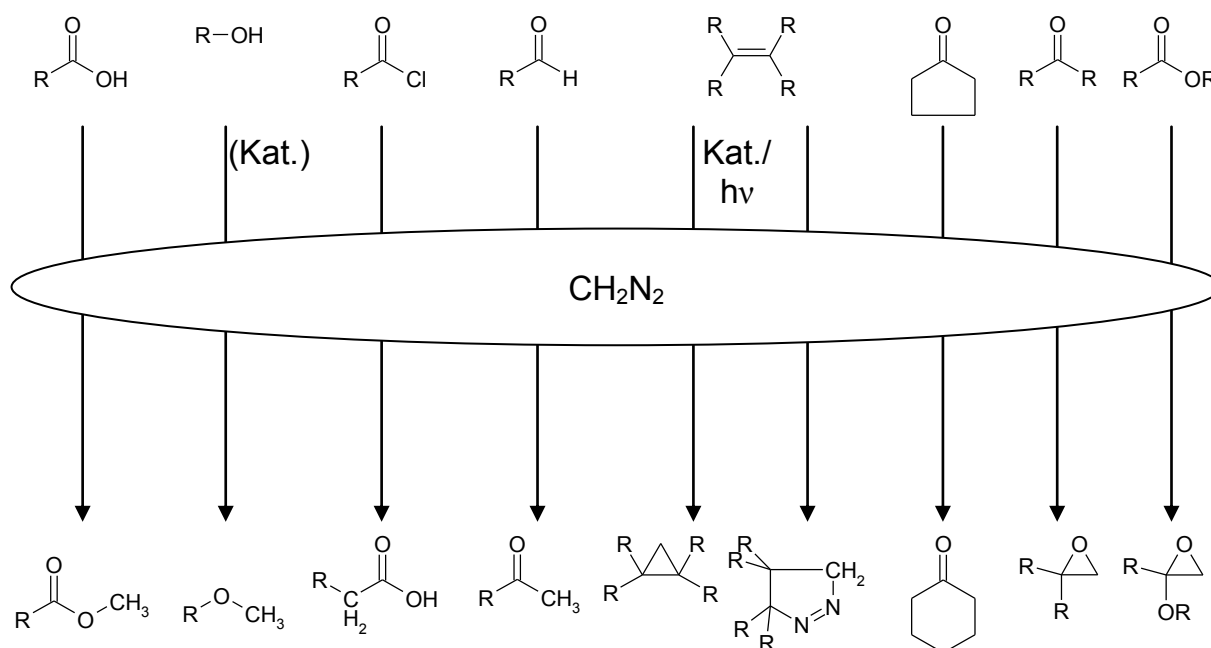


Abbildung 7: Übersicht typischer Reaktionen von Diazoalkanen am Beispiel von Diazomethan.

Gravierende Nachteile von Diazomethan sind die hohe Toxizität (MAK 0,2 ppm, Krebsgefährdungsklasse 2) und Explosivität. Gerade aufgrund der beschriebenen hohen Reaktivität und seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften (Siedepunkt von -23 °C und hohe Flüchtigkeit [72]) findet Diazomethan in der präparativen (industriellen) Chemie sehr wenig Anwendung [73–75]. Die Herstellung und der Einsatz ist zumeist auf Laboranwendungen unter aufwendigen Sicherheitsvorkehrungen und mit speziellen Apparaturen [76] beschränkt. Das bisher größte Anwendungsgebiet liegt daher in

Derivatisierungen mit geringen Mengen für analytische Zwecke, die ein relativ geringes Gefährdungspotential darstellen. Verdünnte Lösungen von Diazomethan können zwar in kleinen Mengen in der Kälte (unter 0 °C) einige Tage gelagert werden, neigen aber zu langsamer Zersetzung und jede Handhabung stellt ein Sicherheitsrisiko dar. Bisher auch als nachteilig zu bewerten ist die grundsätzlich angewandte Freisetzung aus Vorstufen, wie MNTS und *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (MNU), da die daraus hervorgehenden Nebenprodukte zusätzliche Verunreinigungen bilden oder zumindest Emissionen darstellen.

Bei den höheren analogen Diazoalkanen bleiben die Vorteile der Reaktivität unter milden Bedingungen, der Selektivität und des umweltneutralen Nebenproduktes Stickstoff bestehen. Die Reaktivität der Diazoalkane nimmt sogar mit steigender Kettenlänge zu, da sich Intermediate beim Stickstoff-Austritt besser stabilisieren können [77]. Im Gegensatz zu dem intensiv untersuchten Diazomethan sind die höheren Diazoalkane insbesondere wegen ihrer erhöhten Reaktivität und der damit zunehmend kritischeren Eigenschaften nur sehr wenig erforscht.

Dennoch sind einige der beschriebenen Reaktionen des Diazomethans auch mit höheren Diazoalkanen [78; 79] bereits untersucht worden. Im Allgemeinen werden aber ebenfalls nur kleinste Mengen (mmol) zur Erprobung spezieller Synthesen, zur Erforschung der Eigenschaften oder in Derivatisierungen für analytische Zwecke eingesetzt. Zumeist erfolgt die direkte Erzeugung (*in situ*) aus analogen Vorstufen wie für Diazomethan.

Im Falle der allgemeinen, sicheren und einfachen Möglichkeit zur Erzeugung verschiedener Diazoalkane, ohne dass begleitend größere Abfallmengen oder Emissionen entstehen, bietet sich ein erhebliches Potential für den Einsatz als relevante Synthesebausteine. Die universellen Einsatzmöglichkeiten als Alkylierungsmittel, Carbenquelle oder in Cycloadditionen für Synthesen im Kilogrammmaßstab könnten besonders bei der Herstellung von Feinchemikalien, pharmazeutisch relevanten Stoffen und Naturstoffen deutliche Vereinfachungen, Einsparungen und neue Produktentwicklungen möglich machen.

2.3 Synthesestrategie, Prozessführung und -planung

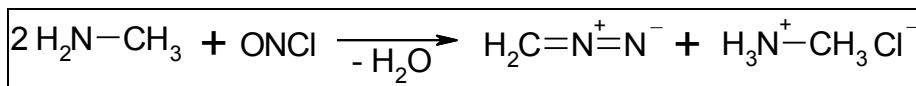
Zur eigentlichen Syntheseplanung wurden im Vorfeld die Synthesestrategie und die Rahmenbedingungen für die Prozessgestaltung festgelegt.

Die wichtigste Grundbedingung war es, die chemischen Umsetzungen möglichst komplett in flüssiger Phase durchzuführen. Damit sollten zum einen Feststoffe ausgeschlossen werden, die, wie beschrieben, den größten Hinderungsgrund für die Anwendung der μ RT darstellen. Zum anderen sollten Gase explizit nicht eingesetzt werden, da diese stets einen hohen technischen Aufwand für ihre Bereitstellung, Überwachung und Sicherheit darstellen (Gasapparatur, Dichtheit, Leckagen, Druckstabilität etc.).

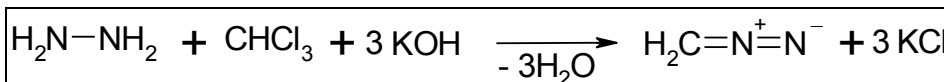
Eine weitere Prämisse war, ein möglichst einfaches System zu entwickeln, in dem die μ RT dort Einsatz findet, wo sie deutliche Vorteile bietet, aber auch auf konventionelle Labortechnik zurückzugreifen und diese mit der μ RT zu verbinden. Damit sollte vermieden werden, dass der Prozess vom Einsatz sehr spezieller Reaktoren, die hohe Investitionen erfordern bzw. erst entwickelt und hergestellt werden müssten, abhängig ist. Es sollte vielmehr erreicht werden, dass möglichst einfache Reaktoren, Geräte und Techniken aus bereits vorhandener (Labor-)Ausstattung eine universelle Anwendbarkeit und Zugänglichkeit ermöglichen und sowohl die Prozessentwicklung als auch die industrielle Umsetzung erleichtern.

Unter Berücksichtigung dieser Vorgaben musste die chemische Synthesestrategie erstellt werden, wobei zunächst von Diazomethan, das von den Diazoalkanen am besten erforscht ist, ausgegangen wurde. Dabei waren verschiedene Ebenen zu beachten:

Als erstes war der Herstellungsweg des Diazoalkans entscheidend. Es existieren nur sehr wenige direkte Bildungsmethoden für Diazomethan bzw. Diazotate als "stabile Diazomethane", wie die Darstellung aus Methylamin mit Nitrosylchlorid [80] (Schema 4), aus Chloroform und Hydrazin (Schema 5) oder aus (Mono-)Methylhydrazin, Natriummethanolat und n-Butylnitrit [81]. Diese Bildungswege erfordern aber meist extreme bzw. besondere Bedingungen, wie sehr tiefe Temperaturen (-80 bis -20 °C), die gesonderte Herstellung des Nitrosylchlorides (z. B. über Königswasser), wasserfreies Arbeiten oder der Umgang mit gasförmigen Methylamin und Nitrosylchlorid. Sie eignen sich daher nicht zur kontinuierlichen Durchführung mit der μ RT auf einfache Art und Weise.



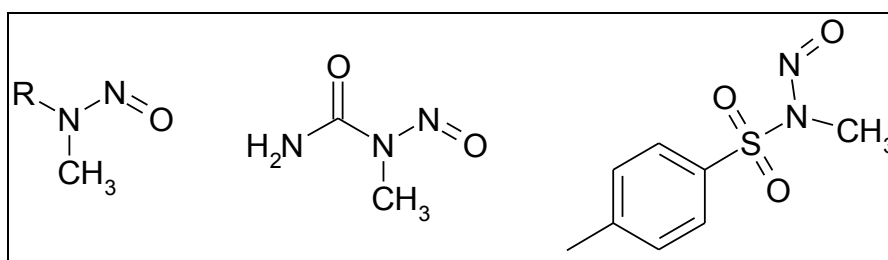
Schema 4: Diazomethan-Bildung aus Methylamin und Nitrosylchlorid.



Schema 5: Diazomethan-Bildung aus Hydrazin, Chloroform und Kaliumhydroxid.

Üblicherweise erfolgt die Herstellung von Diazomethan aus Vorstufen (Precursoren), denen ein gleicher struktureller Aufbau zugrunde liegt. Allen gemein ist eine *N*-Alkyl-*N*-nitrosoamid-Gruppe, die an einen größeren (Säure-)Molekülrest gebunden ist. Die Freisetzung des Diazomethans erfolgt generell mit Hydroxidbasen (z. B. Kaliumhydroxid). Von verschiedenen erprobten Vorstufen etablierten sich bisher *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (MNU) und MNTS, wobei mittlerweile kommerziell erhältliches MNTS vorrangig Anwendung findet.

N-Alkyl-*N*-nitrosoharnstoffe als Vorstufen [82] sind zwar neben Diazomethan kommerziell für Diazoethan, Diazobutan, Diazopropen und Phenyl Diazomethan erhältlich, aber lediglich in geringen Mengen (ca. 500 mg), die einzig Derivatisierungen für analytische Zwecke erlauben; außerdem sind diese Vorstufen zur Stabilisierung in einem polymeren Träger eingebunden (einfache, sichere Handhabung und verlängerte Lagerfähigkeit der toxischen Vorstufen).

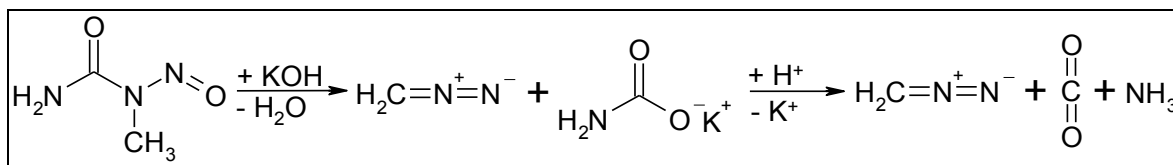


Schema 6: Molekülstrukturen, die als Vorstufen für die Bildung von Diazomethan genutzt werden; links: *N*-Nitroso-methylamid allgemein (R = Säurerest), Mitte: *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (MNU) und rechts: *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (MNTS).

Bei der Auswahl der Vorstufe für dieses Projekt sprachen mehrere Gründe für MNTS. Im direkten Eigenschaftsvergleich zu MNU [83; 84] bietet MNTS [85] Vorteile (z. B. Stabilität, Toxizität) und es bestand bereits aus Vorarbeiten Erfahrung zur Diazomethan-Nutzung aus MNTS (Schema 3) mit der μRT [1; 2].

Der wichtigste und ausschlaggebende Unterschied zwischen den Vorstufen beruht jedoch auf dem Zerfall des MNU [86] zu Kohlenstoffdioxid und Ammoniak beim Ansäuern im

Anschluss an die Freisetzung des Diazomethans. Das heißt, dass für ein kleines Synthesemolekül, das als C-1-Baustein genutzt wird, zwei Treibhausgasmoleküle entstehen (Schema 7). Bei MNTS dagegen wird *p*-Toluensulfonsäure (TsOH) bzw. dessen Alkalisalz Kalium-*p*-toluensulfonat (TsOK) gebildet (Schema 3), ein Wertprodukt für andere Verwendungsbereiche oder für den erneuten Aufbau des MNTS.



Schema 7: Diazomethanbildung aus *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (MNU) und Kaliumhydroxid sowie Zerfall von ebenfalls gebildetem Kaliumcarbamat zu Kohlenstoffdioxid und Ammoniak.

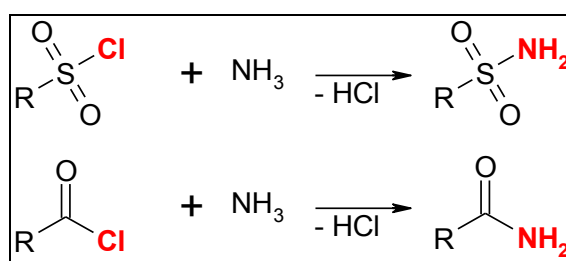
Die Synthesestrategie wurde daher auf den Aufbau des MNTS aus TsOH abgestimmt. Der notwendige schrittweise Aufbau besteht aus der Bildung des *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid und der anschließenden Einführung der NO-Gruppe.

Um aber *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid zu bilden, muss Methylamin mit einem reaktiveren Derivat von TsOH umgesetzt werden. Dafür besitzen nur das Säureanhydrid und das Säurechlorid ausreichende Reaktivität. Das Anhydrid wird nur untergeordnet bzw. bei besonderen Anforderungen eingesetzt und u. a. auch über das Säurechlorid hergestellt. Dagegen ist *p*-Toluensulfonylchlorid für die weitere Derivatisierung von TsOH eine etablierte Grundchemikalie, mit nur leicht höheren Kosten als TsOH. Für die Vorstufensynthese wurde daher TsCl als reaktives Substitut ausgewählt. Um auch Vorstufen für andere Diazoalkane und exemplarisch Diazo-1-propan herstellen zu können, wird in der Aminolyse mit dem entsprechenden Alkylamin, also z. B. mit 1-Propylamin, umgesetzt. Die Einführung der NO-Gruppe stellt sich für die verschiedenen Vorstufen als identisch dar und wird, wie unten näher erläutert, mit dem Nitrosylierung (NO⁺) erreicht.

2.4 Reaktionsstufen

2.4.1 Aminolyse

Die Aminolyse von Sulfonsäurechloriden mit Alkylaminen zu Sulfonsäureamiden (Schema 8) ist mit den Reaktionen der Carbonsäurehalogenide [77] verwandt und stellt in beiden Fällen die am häufigsten benutzte Methode zur Amidbildung dar. Die Aminolyse von Carbonsäurehalogeniden ist generell stark exotherm bei äußerst schnellem Reaktionsablauf. Der dabei freiwerdende Chlorwasserstoff bindet je ein Amin, falls nicht Pyridin, andere tertiäre Amine oder Alkalihydroxide als säurebindende Mittel in äquivalenter Menge zugesetzt werden. Die Sulfonsäurechloride [77] sind jedoch generell weniger reaktionsfähig als die Carbonsäurehalogenide. In kaltem Wasser zersetzen sich die Sulfonsäurechloride nur sehr langsam. Einzelne Vertreter lassen sich sogar aus Wasser umkristallisieren, so dass auch wässrige Lösungen beteiligt sein können.



Schema 8: Bildung von Amiden aus Sulfonsäurechloriden und Carbonsäurechloriden.

2.4.2 Nitrosierung

Die Einführung der NO-Gruppe kann auf verschiedene Weise [87] erfolgen, wobei allen gemeinsam ist, dass als angreifendes Reagenz das Nitrosylkation (NO^+) auftritt, das erst gebildet werden muss (Schema 9). Von den verschiedenen Methoden wird die Bildung aus Natriumnitrit mit Säuren favorisiert, da dies die einfachste und am häufigsten angewandte Möglichkeit darstellt [77]. Andere Methoden werden weniger oft verwendet, da dort z. T. die Beteiligung von Gasen (N_2O_3) oder Wasserfreiheit (Verwendung von Anhydriden) [87] erforderlich ist. Die NO^+ -Bildung aus Natriumnitrit ist nachfolgend beispielhaft mit Salzsäure gezeigt (Schema 9) [88].

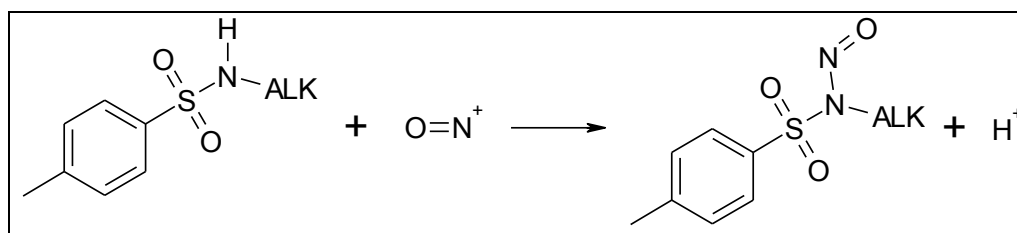


Schema 9: Bildung des Nitrosylkations aus Natriumnitrit und Salzsäure bei der Nitrosierung.

Allgemeine Eigenschaften [89] der freigesetzten salpetrigen Säure sind deren Instabilität und leichte Disproportionierung zu Salpetersäure und Stickstoffmonoxid. Mit Luftsauerstoff wird Stickstoffmonoxid leicht zu Stickstoffdioxid oxidiert, welches wiederum mit Wasser zu Salpetersäure und salpetriger Säure disproportionieren kann. Die Stickoxide und stickstoffhaltigen Säuren bilden ein komplexes Reaktionssystem, wodurch typische Nebenprodukte wie NO und NO₂ entstehen, die als nitrose Gase bekannt sind. Die (toxikologische) Gefährlichkeit und schädigende Wirkung auf die Umwelt der Stickoxide ist hinreichend bekannt [90; 91].

Die Nitrosierung zeigt damit auch deutliche Analogien zur elektrophilen Nitrierung, in der das Nitroniumion (NO₂⁺) das aktive Reagenz ist und aus einer Reaktion von Salpetersäure mit Schwefelsäure (Nitriersäure) gebildet wird [92].

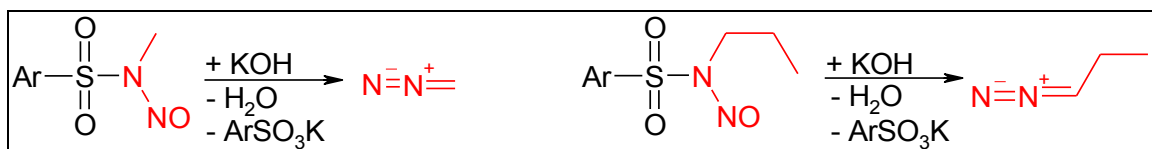
Nachfolgend ist die Darstellung der Diazoalkan-Vorstufe mit dem Nitrosylkation schematisiert (Schema 10).



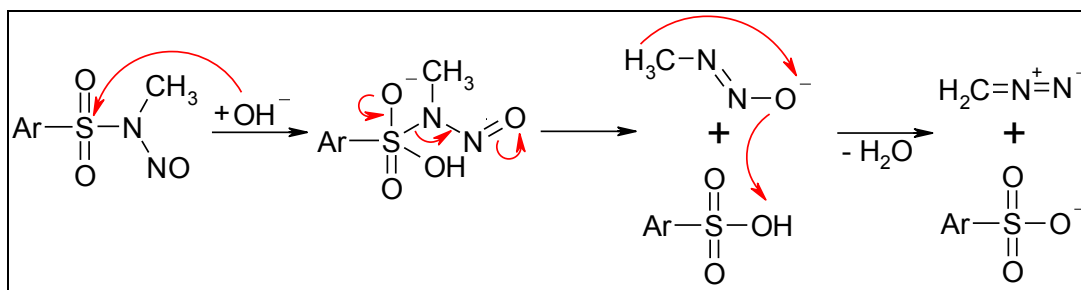
Schema 10: Nitrosierung von *N*-Alkyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHAlk) zu *N*-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (AlkNTS) durch das Nitrosylkation (gebildet aus Natriumnitrit und Salzsäure, vgl. Schema 9, Alkyl bzw. ALK = Methyl oder 1-Propyl).

2.4.3 Diazoalkan-Freisetzung und -Nutzung

Die Nutzung der Diazoalkane, Diazomethan und Diazo-1-propan wird durch Freisetzung aus den *N*-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamiden ermöglicht (Schema 11). Ein Mechanismus für die Diazomethan-Freisetzung, ausgehend vom nukleophilen Angriff von Hydroxidionen auf die Sulfonsäuregruppe von MNTS, ist in Schema 12 dargestellt und verläuft über Diazotatanionen [93]. Alternativ wurde eine 1,3-Eliminierung durch Kaliumhydroxid beschrieben [94].

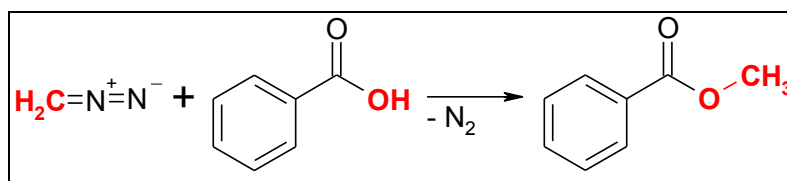


Schema 11: Bildung von Diazomethan aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (links) und von Diazo-1-propan aus *N*-1-Propyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (rechts) mit Kaliumhydroxid (Ar = *p*-Toluen).

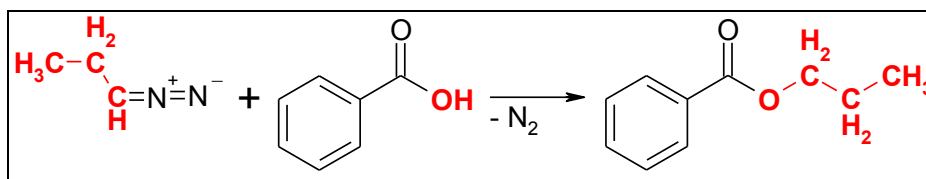


Schema 12: Mechanismus (vereinfacht) zur Freisetzung von Diazomethan aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid durch Hydroxidbasen (Ar = *p*-Toluen) [93].

Die sichere Nutzung der Diazoalkane muss ihre direkte Verwendung einschließen. Das Diazoalkan kann als eingeschränkt stabiles Intermediat betrachtet werden, welches jedoch flüchtig ist. Die Modellreaktion mit Benzoesäure führt in einer vollständigen und schnellen Reaktion zu leicht zu analysierenden Benzoesäurealkylestern [95]. Die Reaktionen von Benzoesäure mit Diazomethan zu Benzoesäuremethylester und mit Diazo-1-propan zu Benzoesäure-1-propylester sind in Schema 13 und Schema 14 gezeigt. Zusätzlich bewirkt Benzoesäure den Abbruch der Diazoalkan-Bildung durch Bindung von Kaliumhydroxid als Kaliumbenzoat.



Schema 13: Beispielreaktion von Diazomethan mit Benzoesäure zu Benzoesäuremethylester.



Schema 14: Beispielreaktion von Diazo-1-propan mit Benzoesäure zu Benzoesäure-1-propylester.

Das für kommerzielles MNTS erprobte kontinuierliche Verfahren zur Diazomethan-Bildung mit Kaliumhydroxid nutzte bereits die Umsetzung mit Benzoesäure und zeigte besonders durch Verwendung der μ RT sicherheitstechnische Vorteile [1; 2]. Da das im μ -Reaktor gebildete Diazomethan auch direkt in dem μ RT-System umgesetzt wurde, lagen, insbesondere durch das geringe Reaktorvolumen, stets (zeitlich und örtlich) nur sicherheitstechnisch unbedenkliche Menge an Diazomethan vor. Damit war ohne eine gefährdende Handhabung von Diazomethan-Lösungen bereits mit dem einzelnen Reaktor eine Erzeugung und Umsetzung von bis zu 2,5 mol pro Tag Diazomethan bei einem Gesamtvolumenstrom von 840 ml h^{-1} möglich. Die hohe Sicherheit und die Verfahrensweise erlaubte es sogar, bei erhöhten Temperaturen von bis zu 80°C zu arbeiten. Zur Beurteilung der Ausbeute Diazomethan wurde die Modellreaktion mit Benzoesäure zum Benzoesäuremethylester genutzt, deren Verlauf sehr schnell und quantitativ ist [95] und deren Ausbeute damit direkt der erzeugten Menge an Diazomethan entspricht. Unter Verwendung von nur 1,5 molaren Äquivalenten (im folgendem stets mit eq. für *molar equivalents* abgekürzt) Kaliumhydroxid gelöst in Isopropanol und 3,75 eq. Benzoesäure gelöst in Carbitol (Sicherheitsüberschuss damit eine Neutralisation von Kaliumhydroxid sichergestellt war) im Verhältnis zu MNTS (ebenfalls gelöst in Carbitol) konnten maximale Ausbeuten von 75% an Diazomethan erreicht werden. Gegenüber einfachen T-Stücken und Kapillaren (Upchurch Scientific, Innendurchmesser ID = 1,5 mm) waren die maximalen Ausbeuten an Diazomethan unter Verwendung eines Stegmischers (Little Things Factory, LTF) nicht von der Verweilzeit abhängig.

Die Verfahrensparameter, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, richteten sich daher generell nach dem bereits erprobten Verfahren und mussten in Abstimmung mit dem aus der Nitrosierung gewonnenen MNTS umgesetzt werden. Die Übertragung der Prozessführung auf die Diazo-1-propan-Bildung aus *N*-1-Propyl-*N*-nitroso-*p*-toluen-sulfonamid (PNTS) mit Kaliumhydroxid diente dazu, die generelle Anwendbarkeit für höhere Diazoalkane zu überprüfen und beurteilen zu können.

2.5 Bewertung chemischer Synthesen

Die Bewertung von chemischen Synthesen erfolgt klassisch anhand der Ausbeute, Selektivität und des Umsatzes. Diese Größen geben aber keine Auskunft über die Effizienz einer Synthese. Die Bewertung der Effizienz wiederum kann je nach Betrachtungsweise sehr unterschiedlich sein. Dementsprechend wurden verschiedene Bewertungssysteme bzw. -maßstäbe entwickelt.

Eine allgemeine Definition beschreibt Effizienz als das Verhältnis zwischen dem erreichten Ergebnis und den eingesetzten Ressourcen (ISO 9000:2005 [96]). Ähnlich stellt sich auch die allgemeine Auslegung des Wirkungsgrades dar, die die Größe der erbrachten Leistung und die Größe des Aufwandes ins Verhältnis setzt. Wird wiederum die Energieeffizienz als Zielvorstellung der Nachhaltigkeit angesehen, steht der Einsatz minimaler Energie im Vordergrund und für die Ökoeffizienz ist das Verhältnis aus dem wirtschaftlichen Wert eines Produktes und Umweltauswirkungen maßgeblich. Demgegenüber steht meist die Wirtschaftlichkeit, als Maß für die ökonomische Effizienz, die aus dem Verhältnis aus Ertrag und Aufwand hervorgeht.

Ein etablierter Ansatz in der Chemie nutzt die Atomeffizienz [97], bei der die molare Masse des Zielproduktes auf die Summe der molaren Massen der Edukte bezogen wird, vgl. Formel 1.

Formel 1: **Atomeffizienz [97]**

$$AE = \frac{M(\text{Zielprodukt})[\text{g/mol}]}{\sum_{j=1}^n M(\text{Edukte})_j}$$

Damit können anhand der Reaktionsgleichung bereits erste Aussagen ohne aufwendige praktische Experimente, zusätzliche Daten oder theoretische Überlegungen angestellt werden. Problematisch an diesem Ansatz ist, dass die betreffende Reaktionsgleichung nur rein stöchiometrisch eingeht und die Ausbeute nicht beachtet wird. Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Katalysatoren, aber auch die nötigen Aufarbeitungen und Umweltbelastungen, wie z. B. Abwässer und Emissionen, werden ebenfalls nicht einbezogen. Folge-, Koppel- und Nebenprodukte gehen daher auch nur auf Basis der Reaktionsgleichung (Stöchiometrie) in die Bewertung ein, dies entspricht in den meisten Fällen nicht der Realität. Sind Umsätze und Selektivitäten nicht quantitativ, fehlen die nicht umgesetzten Edukte und die weiteren entstandenen Produkte in den Betrachtungen.

Die wichtigsten Theorien und Werkzeuge, die sich insbesondere auf die ökologische Effizienz beziehen und damit für die in dieser Arbeit gewünschte Beurteilung grundlegend sind, sollen in den folgenden Abschnitten vorgestellt werden. Die *Green Chemistry* [3] und das *Environmental Assessment Tool for Organic Syntheses* (EATOS) [98] zur vereinfachten Lebenszyklusanalyse betrachten die eigentlichen chemischen Synthesen genauer, wogegen beim *Green Engineering* [99] und der Prozessintensivierung [100] die Prozessgestaltung im Vordergrund steht. Grundsätzliche Ziele waren die höchstmögliche Produktion der Diazoalkan-Vorstufe in hoher Konzentration in möglichst effizienter Weise. Die Vermeidung ökologischer Nachteile und unnötiger Energieaufwendungen unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit war daher ebenfalls impliziert.

Die Festlegung auf nur eine spezielle Theorie, Methode oder Effizienzbegriff erfolgte nicht, weil in den unterschiedlichen Herangehensweisen jeweils andere Kriterien relevant waren. Insgesamt soll nicht der Anspruch einer vollständigen Effizienzanalyse erhoben werden, da insbesondere ökonomische Gesichtspunkte nicht oder nur angedeutet einfließen und die ökologische Bewertung teils auf starken Vereinfachungen beruht. Desweiteren sind detailliertere Analysen erst bei einer anschließenden Gestaltung des Prozesses in einer (industriellen) Pilotanlage vollständig möglich und sinnvoll sind. Die erhaltenen Erkenntnisse haben aber richtungsweisenden Charakter und sollen als Grundlage zur Auslegung eines industriellen Pilotprozesses maßgeblich beitragen.

2.5.1 *Green Chemistry* und *Green Engineering*

Kernanliegen der „Grünen Chemie“ (*Green Chemistry*) ist es, chemische Synthesen und Prozesse umweltfreundlich zu gestalten und Umweltverschmutzungen noch vor ihrer Entstehung zu verhindern. Damit besteht ein deutlicher Unterschied zur Umweltchemie, bei der vorrangig Verschmutzungen erkannt und beseitigt werden sollen. „Grüne Verfahrenstechnik“ (*Green Engineering*) wiederum befasst sich vorrangig mit Technologien und Verfahrensweisen, die umweltschonende Prozesse ermöglichen.

Die Konzepte *Green Chemistry* [3] und *Green Engineering* [99] umfassen jeweils 12 Regeln. Eine kompakte Zusammenfassung bieten die nachfolgenden Merkhilfen [101].

<u>Green Chemistry</u>		<u>Green Engineering</u>	
P -	Prevent waste	I -	Inherently, non-hazardous and safe
R -	Renewable materials	M -	Minimize material diversity
O -	Omit derivatization steps	P -	Prevention instead of treatment
D -	Degradable chemical products	R -	Renewable material and energy inputs
U -	Use safe synthetic products	O -	Output-led design
C -	Catalytic reagents	V -	Very simple
T -	Temperature, pressure ambient	E -	Efficient use of mass, energy, space and time
I -	In-process monitoring	M -	Meet the need
V -	Very few auxiliary substances	E -	Easy to separate by design
E -	E-factor, maximize feed in product	N -	Networks of exchange for local mass and energy
L -	Low toxicity of chemical products	T -	Test the life cycle of the design
Y -	Yes it is safe	S -	Sustainability throughout product life cycle

2.5.2 Prozessintensivierung

In einer ursprünglichen Definition wird Prozessintensivierung als eine deutliche Verringerung des Verhältnisses aus Anlagengröße und Produktkapazität beschrieben [102]. Verallgemeinert und im modernen Verständnis bestehen die Ziele der Prozessintensivierung [100] in intensivierten Energie- und Stofftransporten und höheren Raum-Zeit-Ausbeuten im Vergleich zu bestehenden Prozessen. Weitere Forderungen sind die Verwendung von Prozesssystemen mit geringem Risiko und die Verringerung der Kosten. Wodurch Intensivierung erreicht wird, beruht zumeist auf subjektiven Einschätzungen und es mangelt häufig an Vergleichbarkeit und Bezugsgrößen, insbesondere wenn noch kein etablierter Prozess existiert, den es zu intensivieren gilt. Zusammen mit einer effizienteren Nutzung von Ressourcen und dem bestmöglichen Umsetzen der 12 Regeln der *Green Chemistry* [3] kann Prozessintensivierung auch als Mittel zur Nachhaltigkeit betrachtet werden.

Das Konzept der Prozessintensivierung [103] in einem modernen Verständnis muss Aspekte der Ökonomie, Technik und Ökologie, die zu einer ganzheitlichen Verbesserung eines Prozesses führen, gleichermaßen umfassen. Beispiele wichtiger ökonomischer Gesichtspunkte sind die Bewertung von betriebswirtschaftlichen Größen, die Rohstoffversorgung sowie Markt- und Standortkenntnisse. An die Technik werden Ansprüche zur Anlagenoptimierung, zur Verbesserung der Energie- und Stofftransportvorgänge, Kenntnisse der Kinetik der ablaufenden chemischen Reaktionen und der Verwendung innovativer Technologien gestellt. Ökologische Aspekte, welche zuweilen ungenügend Beachtung finden, umfassen den prozessintegrierten Umweltschutz, der den gesellschaftlichen, politischen und gesetzlichen Vorgaben gerecht wird. Einhergehend mit dem Wandel der Gesellschaft, und bedingt durch die Verknappung von Ressourcen, dem voranschreitenden Treibhauseffekt und einer drohenden Energiekrise müssen zunehmend auch sozio-ökonomische Faktoren einbezogen werden. Wohl aufgrund dieser Komplexität existiert noch keine allgemein akzeptierte

Definition des Begriffs Prozessintensivierung, doch die Notwendigkeit eines interdisziplinären Ansatzes ist allgemein anerkannt. Im Rahmen dieses Projekts wird unter Prozessintensivierung primär die technologische Optimierung, bei der nicht allein die maximale Raum-Zeit-Ausbeute im Vordergrund steht, sondern mit Parametern wie dem Energie- und Lösungsmittelverbrauch, der Atomeffizienz und dem E-Faktor bilanziert wird und somit zu einem ökologisch und technischen Optimum führt, verstanden.

2.5.3 EATOS

Die begleitend zur Entwicklung vorgenommene Bewertung der jeweiligen Syntheseabschnitte wurde vorrangig mit dem Softwaretool EATOS durchgeführt, dass zusammen mit einer von M. Eissen entwickelte Methode [98] erstellt wurde. Dieses frei erhältliche Tool ermöglicht, begleitend zur Forschung, aussagekräftige Beurteilungen mit vertretbarem Aufwand.

Grundlage bilden die Kenngrößen Massenindex S^{-1} (Formel 2) und Umweltfaktor E (Formel 3) [104], die für alle real am Prozess beteiligten Stoffe den Ressourcenverbrauch und die Abfallproduktion einbeziehen. Dazu wird auf der Seite der eingehenden Stoffe der Massenindex S^{-1} gebildet. Dieser umfasst die Edukte, Katalysatoren, Lösungsmittel, Hilfsstoffe, Wasser etc.

Formel 2: Massenindex (EATOS [98])

$$S^{-1} = \frac{\sum \text{Rohstoffe}}{\text{Produkt}}$$

Auf der Seite der den Prozess verlassenden Stoffe wird der *Environmental*-Faktor E gebildet. In diesem sind die Neben-, Folge- und Koppelprodukte, Lösungsmittel, Hilfsstoffe, Abwässer etc. zusammengefasst.

Formel 3: E-Faktor (EATOS [98; 104])

$$E = \frac{\sum \text{Abfälle}}{\text{Produkt}}$$

Damit ist eine Beurteilung der Rohstoffe und Abfälle möglich. Da aber der Ansatz nur massenbezogen ist, geht die Umweltqualität dieser Stoffe nicht mit ein. Dies wird durch substanzspezifische Belastungsfaktoren erreicht [98]. Zu diesem Zweck werden relevante zugängliche Daten für die beteiligten Stoffe herangezogen und als zusätzliche Gewichtung in

Form von Faktoren (Softwareinterne Umwandlung) mit dem Massenindex oder dem Umweltfaktor multipliziert. Beispiele sind der Preis eines Stoffes, für den die Annahme getroffen wird, dass er die Ressourceninanspruchnahme widerspiegelt, sowie die R-Sätze, die Auskunft über den Arbeitsschutz geben. Die daraus gebildeten Faktoren werden mit dem Massenindex kombiniert und bilden den gewichteten Massenindex. Ein gewichteter Umweltfaktor entsteht aus dem E-Faktor, kombiniert mit Faktoren aus Umweltinformationen und toxikologischen Daten. So kann z. B. die Humantoxizität mittels MAK oder LD₅₀-Werten beurteilt werden. Die chronische Toxizität wird über Einstufungen zur krebserregenden, erbgutschädigenden und fruchtschädigenden Wirkung beurteilt. Umweltfaktoren werden z. B. mit Hilfe der Wassergefährdungsklasse oder dem LC₅₀, die Hinweise auf die ökotoxikologischen Einflüsse geben, gebildet.

Insgesamt werden 13 Wichtungskategorien verwendet, die die unterschiedlichen Wirkkategorien enthalten. Diese Wirkkategorien werden Belastungsfaktoren zwischen 1 bis 10 zugeordnet. Eine Übersicht zu den Wichtungs- und Wirkkategorien zeigt Tabelle 2. Die verschiedenen Zusammenhänge zu den Belastungsfaktoren sind in der erstellten Methode sehr detailliert ausgearbeitet [98].

Viele der Informationen über die betreffenden Stoffe sind aus Sicherheitsdatenblättern, durch Herstellerangaben sowie aus entsprechenden Datenbanken oder freier Software leicht zugänglich. Die Wichtungskategorien können innerhalb der Software zu- oder abgewählt werden.

Tabelle 2: Wichtungs- und Wirkkategorien im Bewertungsprogramm EATOS. Näherer Zusammenhang und Zuordnung der Belastungsfaktoren sind der Dissertation von M. Eissen und der Anleitung der Software EATOS und zu entnehmen [98].

Wichtungskategorien	Wirkkategorie
Ressourceninanspruchnahme	Preis
Arbeitsschutz	R-Sätze
Humantoxizität (akut)	MAK (maximale Arbeitsplatzkonzentration), Gefahrensymbol, LD ₅₀ oder LC ₅₀
chronische Toxizität	Klassen 1 – 3 für teratogene, carcinogene, mutagene Stoffe
Ökotoxikologie	WGK (Wassergefährdungsklasse), LC ₅₀ , EC ₅₀ , IC ₅₀
Ozonbildung	POCP (<i>photochemical ozone creation potential</i>)
Luftverschmutzung	Grenzwerte Luftreinhalteverordnung (LRV)
Akkumulation	logP _{OW} -Werte (Verteilungskoeffizienten Octanol Wasser)
Abbaubarkeit	Halbwertszeit t _{1/2} [h]
Treibhauseffekt	Erderwärmungspotential GWP (CO ₂ =1)
Ozonabbau	Ozonzerstörungspotential ODP (CCl ₃ F (FCKW 11)=1)
Eutrophierung	Eutrophierungspotential NP (PO ₄ ⁻ =1)
Versauerung	Versauerungspotential AP (SO ₂ =1)

2.5.4 Reaktionstechnische Bewertungsgrößen

Zur Verfahrensbewertung, die über die chemischen Aspekte hinausreicht, werden reaktionstechnische Größen herangezogen. Dazu gehören die (Produktions-) Kapazität und Raum-Zeit-Ausbeuten, aber auch allgemeine Aufwandsbetrachtungen (Wartungs- und Bedienungsvorteile möglichst einfacher Systeme).

Die Produktionsleistung einer Anlage bzw. eines Verfahrens wird durch die Kapazität K bzw. den Massenstrom beschrieben, dem Verhältnis von erzeugter Produktmenge pro Zeiteinheit (Formel 4).

Formel 4: Kapazität K

$$K = \dot{m} = \dot{V} \cdot c \cdot M_{\text{Produkt}}$$

Die Raum-Zeit-Ausbeute RZA bzw. spezifische Produktionsleistung ist die pro Raum und Zeit in einem Reaktor gebildete Produktmenge, also das Verhältnis der Kapazität und des Volumens des Reaktionssystems (Formel 5) [105].

Formel 5: Raum-Zeit-Ausbeute RZA

$$RZA = \frac{K}{V_{\text{Reaktor}}} = \frac{\dot{V} \cdot c \cdot M_{\text{Produkt}}}{V_{\text{Reaktor}}}$$

2.5.5 Weiterführende Methoden und Beispiele

Die Methode von M. Eissen, insbesondere mit der dazugehörigen Software EATOS [98] ist einerseits äußerst hilfreich, verschiedene Synthesemethoden hinsichtlich ihrer Umweltverträglichkeit und Effizienz zu beurteilen, andererseits werden nur die chemischen und stofflichen Aspekte betrachtet. Weiterhin sind die Vor- und Nachkette (*upstream* und *downstream*) nur wage impliziert und es fehlen Einschätzungen zu Energie, Material und Verfahrenstechnik. Für eine detaillierte ganzheitliche Betrachtung [106–109] werden die Bilanzräume erweitert und neben der Vorkette und Nachkette auch die Energie-, Material- und verfahrenstechnischen Aspekte einbezogen, wie in Abbildung 8 gezeigt.

Die Betrachtungen fokussieren dabei auf die Reststoffe und Abfälle (Aufarbeitungsstrategien, Wiederverwendung und Nachnutzung), Emissionen (Vermeidung, Neutralisation), die molaren Verhältnisse (Überschusseinsparung), die direkte Produktgewinnung und -abtrennung, die Ressourcenbereitstellung sowie auf spezielle Verfahrensvorteile durch μ RT

(Verweilzeit, Temperierung usw.). Übergeordnete weiterführende Betrachtungen, wie der Bereitstellungsweg aller Reagenzien, die vollständigen Kosten und Betrachtungen zur tatsächlich verbrauchten Energie (Einsparungspotentiale) werden erst im technischen (industriellen) Maßstab, mit der Auslegung weiter angepasster Bauteile relevant. Dennoch fließen indirekte Betrachtungen zu Energieaspekten (Verbrauch, Einsparungen) bei der Verfahrensgestaltung mit ein. Dazu gehören die Förderung hoher Konzentrationen, die Vermeidung von starker Kühlung ($< 10\text{ }^{\circ}\text{C}$) oder Erwärmung ($> 80\text{ }^{\circ}\text{C}$) und entsprechender Aufarbeitungswege (Extraktion, Filtration statt Destillation oder Rektifikation). Auf Basis regulärer Chemikalienpreise kann eine einfache Kostenübersicht als grundsätzlicher Richtwert erstellt werden (Investitionskosten und Betriebskosten sind erst im technischen Maßstab relevant).

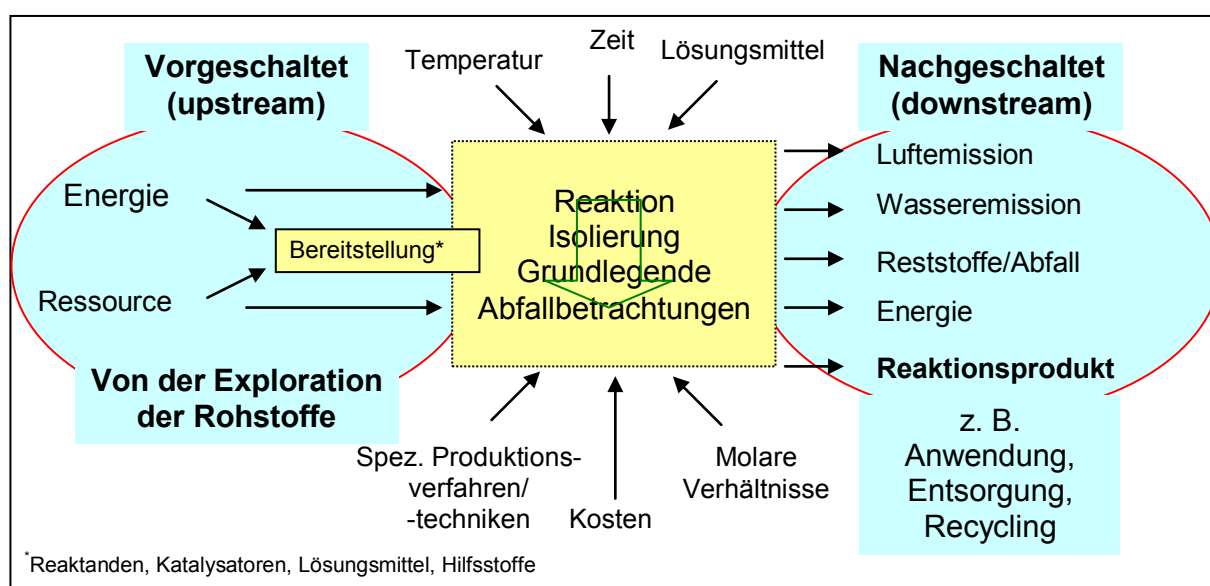


Abbildung 8: Aspekte einer ganzheitlichen Betrachtungsweise durch Einbeziehung von *up-* und *downstream* sowie weiterer Faktoren.

3 Experimenteller Teil

3.1 Chemikalien und besondere Stoffeigenschaften

Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt und von den Herstellern Fluka oder Sigma-Aldrich bezogen. Die verwendeten wässrigen Lösungen sind stets in Gewichtsprozent angegeben.

3.1.1 Sulfonsäuren und deren Derivate

p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) [77; 86]

TsCl (Smp. 66 °C, Sdp. 134 °C) ist als reiner Feststoff stabil und wasserunlöslich. Für eine kontinuierliche Reaktionsführung mit μ RT unter homogenen Bedingungen ist daher ein organisches Lösungsmittel erforderlich, damit es in Lösung mit dem Amin zusammengebracht werden kann, um TsNHMe zu bilden. In Wasser ist auch aufgrund der Unlöslichkeit die Hydrolyse gemäß der Reaktion zu *p*-Toluensulfonsäure (TsOH) und Salzsäure unterdrückt, so dass die Hydrolyse mehrere Tage bis Wochen dauern kann. Zu beachten war, dass die Hydrolyse durch organische Lösungsmittel katalysiert wird und dann innerhalb von Stunden bis Tagen verläuft. Gleiches geschieht bei erhöhter Temperatur und unter stark sauren und basischen Bedingungen.

N-Alkyl-*p*-toluensulfonamide (TsNHAlk) [86]

N-Methyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHMe, Smp. 77 °C, Sdp. 140 °C) ist wasserunlöslich und hydrolysestabil. In stark basischem Milieu kann es deprotoniert werden ($[\text{TsNMe}]^-$) und wird dann unter Salzbildung wasserlöslich. Im Hinblick auf die homogene kontinuierliche Reaktionsführung mit μ RT muss daher für TsNHMe ein organisches Lösungsmittel verwendet werden, damit es in Lösung mit Natriumnitrit und Salzsäure zur Nitrosierung zu MNTS zusammengebracht werden kann. Die Eigenschaften sind für *N*-1-Propyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHPr) weitgehend vergleichbar. TsNHPr war in dieser Arbeit stets experimentell herzustellen, da nur TsNHMe kommerziell bezogen (98 %) werden konnte.

N-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamide (AlkNTS)

Neben dem experimentell generierten *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (MNTS) und *N*-1-Propyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (PNTS) wurde in Vergleichsversuchen kommerziell bezogenes MNTS (98 %, Smp. 58 °C) eingesetzt. Auch wenn eine Lagerung und der

Transport des MNTS unter Sicherheitsauflagen [85] möglich ist, musste es im Hinblick auf Schutz vor Gesundheitsgefährdungen stets mit hoher Vorsicht gehandhabt werden. MNTS steht im Verdacht krebserregend zu sein, Sensibilisierungen hervorzurufen und die akute Toxizität von Stickoxiden, die durch Zersetzung (Diazomethan-Bildung, NO-Abspaltung) entstehen könnten, ist zu beachten. Andere Nitrosoverbindungen, wie MNU [83], werden ähnlich klassifiziert.

***p*-Toluensulfonsäure (TsOH, Sulfonsäuren und Salze) [86]**

Die meisten Sulfonsäuren enthalten fest gebundenes Kristallwasser; so ist TsOH (Smp. 105 °C) kommerziell nur als Monohydrat erhältlich. Wie bei den vergleichbaren Carbonsäuren werden mit Basen leicht Salze (z. B. TsOK) gebildet. Gegenüber der freien Säure, die in organischen Lösungsmitteln, wie THF, Dioxan, Ethern, Alkoholen und DMF aber auch in Wasser löslich ist, sind die Alkalisalze ausschließlich gut wasserlöslich.

3.1.2 Diazoalkane

Diazomethan [72] (CH_2N_2 , Sdp. -23 °C) und **Diazo-1-propan** ($\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_2$) sind nur experimentell (aus Vorstufen) zugänglich und in reiner Form gasförmig. Die Löslichkeit der Verbindungen in organischen Lösungsmitteln (Ether, Alkohole) ist aus sicherheitstechnischer Sicht und für die Prozessführung mit μRT von Vorteil. Durch die leichte Abspaltung von Stickstoff (N_2) gelten die Diazoalkane allgemein als instabil und explosiv (Gasbildung bei der Zersetzung). Dazu kommt eine hohe Toxizität, die auf der hohen Reaktivität der Diazoalkane selbst bzw. der durch Stickstoff-Abspaltung entstehenden Carbene beruht. Die toxikologische Wirkung von Diazomethan hat ihre Ursache in der Methylierungsaktivität gegenüber Biomolekülen, die für genetische Informationen wichtig sind (z. B. DNA), so dass es als hochgradig kanzerogen eingestuft ist. Im Umgang mit den Diazoalkanen muss daher die Sicherheit im Vordergrund stehen und auch die Flüchtigkeit als Gefahrenpotential angesehen werden. Alle Arbeiten mit Diazoalkanen erfolgten daher ausschließlich im Abzug, unter Begrenzung der zu einem Zeitpunkt vorhandenen Menge durch unmittelbaren Verbrauch. Dadurch konnte auch auf die sicherheitskritische Lagerung von Diazoalkan-Lösungen vollständig verzichtet werden.

3.1.3 Reagenzien für die Synthesestufen

Alkylamine [86]

Methylamin (MeNH_2) ist als reiner Stoff gasförmig (Sdp. $-6\text{ }^\circ\text{C}$), und kann sehr gut in Wasser angereichert werden. Da eine homogene Reaktionsführung angestrebt war, wurde die kommerziell erhältliche 40 %ige wässrige Lösung eingesetzt.

1-Propylamin (1-PrNH_2) ist als reiner Stoff flüssig (Smp. $-83\text{ }^\circ\text{C}$, Sdp. $49\text{ }^\circ\text{C}$) und ist in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar. Kommerziell bezogenes 1-Propylamin (98 %) wurde mit Wasser auf Gehalte bis zu 70 % verdünnt.

Natriumnitrit [89]

Am stärksten hat sich die Nitrosierung mit Natriumnitrit in saurer wässriger Lösung etabliert. Die dabei am häufigsten verwendeten Säuren sind Essigsäure und Salzsäure. Bei nicht wasserlöslichen Verbindungen wird entweder in Suspension gearbeitet oder ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel (flüssig-flüssig System) eingesetzt. Überschüsse an Natriumnitrit sind nötig, da auch NO und NO_2 gebildet werden [87]. Natriumnitrit wurde stets als wässrige Lösung eingesetzt, entweder durch Lösen des kommerziell bezogenen reinen Feststoffes (98 %, Smp. $271\text{ }^\circ\text{C}$) auf die gewünschte Konzentration oder direkt als kommerziell bezogene Lösung (40 %).

Weitere Reagenzien und Lösungsmittel

Die weiteren verwendeten Reagenzien waren Kaliumhydroxid (85 %), teils bis auf 25 % verdünnte Salzsäure (37 %) sowie Benzoesäure (98 %), Essigsäure (Eisessig 99 %) und Natriumhydrogencarbonat (98 %). Als Lösungsmittel wurden neben entionisiertem Wasser ($< 0,055\text{ }\mu\text{S cm}^{-1}$) ACN, THF, Dioxan, MTBE, Diethylether, Toluol, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Carbitol und Ethylacetat in Reinheiten von mindestens 97 % verwendet.

3.2 Analysemethoden

Die analytischen Untersuchungen fokussierten auf die relevanten Produkte in den einzelnen Synthesestufen und umfassten damit die Stoffe TsCl, TsNHMe und MNTS sowie davon abgeleitet auch TsNHPr und PNTS. Als Maß zur Bestimmung der Diazoalkan-Bildung wurde die quantitative Bildung von Benzoessäuralkylestern mit Benzoessäure im Überschuss genutzt. Der Gehalt der weiteren Reaktanden, Alkylamine, Salzsäure, Natriumnitrit oder Benzoessäure, Kaliumbenzoat und insbesondere TsOH bzw. TsOK war zwar feststellbar (z. B. durch Titration), aber angesichts der Komponentenmischung gegenüber chromatographischen Methoden aufwendiger (Störungen, Aufarbeitung) und nicht geeignet für eine vielfache schnelle Probenanalytik. Die favorisierte Analysemethode stellt die Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) dar, da eingeschränkte strukturelle Schlüsse aus erhaltenen UV-Spektren und die universelle Einsetzbarkeit für alle Reaktionsschritte möglich waren. Die untergeordnet genutzte Gaschromatographie stellte sich als eingeschränkt geeignet heraus, da mit der einfachen FID-Analytik stets Referenzstoffe bzw. weitere Substanzidentifikationen eingesetzt werden mussten und unter 300 °C nichtflüchtige Stoffe (TsOK, Kaliumbenzoat) den Wartungsaufwand erhöhten bzw. den Betriebsablauf verschlechterten.

3.2.1 Hochdruckflüssigkeitschromatografie

Da die HPLC eine Methode der Spurenanalytik ist, wurden die Proben auf Konzentrationen $< 0,02 \text{ mol l}^{-1}$ verdünnt. Für die Probenvorbereitung wurden den Reaktionslösungen (unter Beachtung von Phasenabscheidung) 10 - 100 μl entnommen und zu 1 ml verdünnt. Das Lösungsmittel zur Probenverdünnung richtete sich hauptsächlich nach der HPLC-Methode, wobei gleichzeitig eine Abstimmung auf die Löslichkeit der Reaktionskomponenten erfolgte. Proben wurden mit Wasser, ACN, Methanol oder einer Mischung, die zu 50 % wässrig war (H_2O 495 - 450 μl , ACN oder Methanol 495 - 450 μl) verdünnt. Unlösliche Niederschläge in Probelösungen wurden durch diese Mischung teils umgangen oder andernfalls abfiltriert (Spritzenvorsatzfilter, PTFE 0,2 μm). Die verwendeten Systeme, Säulenmaße und -packung, sowie weitere relevante Parameter sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Mit Hilfe von Eluenten (Lösungsmittelgemisch), die die Probe gelöst förderten, erfolgt an der Säulenpackung aufgrund unterschiedlicher Adsorptionsgleichgewichte die chromatographische Trennung durch Verteilung zwischen der stationären und der mobilen Phase. Die Komponenten durchliefen die Trennsäule daher mit unterschiedlichen Retentionszeiten. Die Detektion im Probenstrom erfolgte anhand der Chromatogramme und UV-Spektren des

nachfolgenden Dioden-Array-Detektors. Zur quantitativen Bestimmung dienten die Peakflächen, der im HPLC-Chromatogramm erhaltenen Signalintensitäten über der Trennzeit, für TsCl, TsNHMe bzw. TsNHPr, MNTS bzw. PNTS und Benzoessäurealkylester (alkyl = methyl oder 1-propyl). Bei der konstanten Messwellenlänge von 220 nm zeigten die betreffenden Verbindungen deutliche Absorption. Mit Hilfe erstellter externer Kalibrationsreihen mit Referenzverbindungen wurden die enthaltenen Konzentrationen ermittelt und zur Unterstützung der Identifikation Vergleichs-UV-Spektren genutzt.

Tabelle 3: Übersicht über die verwendeten HPLC-Systeme.*

System	1	2
Säule	NC-04 (250 x 4 mm); Prontosil 120-5-C18H 5µm (Bischoff Chromatography) + Vorsäule	NC-04 (250 x 4 mm); Prontosil 120-5-C18H 5µm (Bischoff Chromatography)
Degaser	Jasco DG-2080-53 3-Line Degaser	Uniflows Degasys DG-1310
2 Pumpen	Jasco PU-2080Plus intelligent HPLC-Pump	Bischoff HPLC-Pumpen Modell 2250
Autosampler	Jasco AS-2055Plus intelligent Sampler	Spark Holland BV „Triathlon“ Typ 900
Säulenofen	Jasco CO-2060Plus intelligent Column Thermostat	Spark Holland BV „Mistral“ Typ 880
UV-Dioden-Array-Detektor (UV-DAD)	Jasco MD-2010Plus Multiwavelength Detector	Groton 20/20 Diode Array Detector
Instrument Interface und Datenakquisitionseinheit	Jasco LC-Net II/ADC	Bischoff McDAcq32 Chromatography Control System
Software	Jasco Chrompass Chromatography Data System 1.8.6.1	Bischoff Chromatography Data Acquisition 2.1
Flussrate (gesamt)	1 ml min ⁻¹	1 ml min ⁻¹
Säulentemperatur	30 °C	30 °C
Injektionsvolumen	1 µl	5 µl
Messwellenlänge	220 nm	220 nm

*Methoden und Retentionszeiten siehe Anhang

Die hohe Polarität von TsOH, TsOK, Benzoessäure (BS) und Kaliumbenzoat (BSOK) führte bei der genutzten (unpolaren) Säulenpackung zu einer Retention im Bereich der Totzeit, wodurch Überlagerungen untereinander aber auch mit anderen Verbindungen, die ohne größere Wechselwirkungen die Säule passierten, permanent im Chromatogramm zu erkennen waren. Eine gesicherte Analytik für diese Verbindungen erfolgte daher nicht.

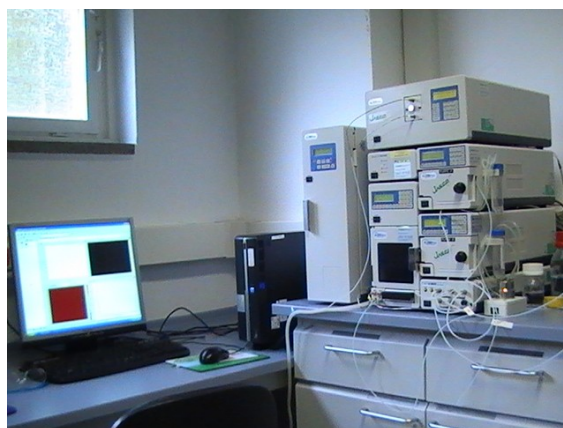


Abbildung 9: Verwendete HPLC-Anlage von Jasco.

3.2.2 Wasserbestimmung nach Karl-Fischer

Die Karl-Fischer-Titration eignet sich zur quantitativen Bestimmung von Wasser in Feststoffen, Flüssigkeiten und Gasen. Das Prinzip der Karl-Fischer-Titration [110] beruht auf der elektrolytischen Oxidation von Iodid zu Iod und der unter Wasserverbrauch verlaufenden Reaktion mit Schwefeldioxid, Methanol und Pyridin. Bei der coulometrischen Titration wird das benötigte Iod *in situ* durch Oxidation von Iodid an einer Platinelektrode erzeugt. Aus der zur Erzeugung des Iods notwendigen Strommenge lässt sich dann über das Faraday-Gesetz das in der Probe enthaltene Wasser berechnen.

Für die Wassergehaltsbestimmung wurden etwa 20 mg Reaktionslösung im Karl-Fischer Titrator AQUA 50.00 von ECH analysiert. Die genaue Masse der analysierten Lösung wurde durch Rückwägung ermittelt (Fehlerbereich < 5 %). Der erhaltene Wassergehalt bezieht sich daher auf die Masse der Probe und ist in Gewichtsprozent angegeben.



Abbildung 10: Karl-Fischer-Titrator AQUA 50.00 von ECH zur Wasserbestimmung von Reaktionslösungen (-phasen).

3.2.3 Chloridbestimmung durch automatische Titration

Das Ausfällen von Chloridionen mit Hilfe von Silbernitrat, wie es in der Argentometrie [110] angewendet wird, ist wohl das bekannteste Beispiel einer zur Konzentrationsbestimmung genutzten Fällungsreaktion. Die Grundlage hierfür ist, dass sie exakt stöchiometrisch und spontan abläuft und ihr Reaktionsgleichgewicht praktisch vollständig auf der Seite des Niederschlages liegt, was durch das niedrige Löslichkeitsprodukt von Silberchlorid (AgCl , $K_L = 1,6 \cdot 10^{-10} \text{ mol l}^{-1}$) beschrieben wird. Bei der angewandten automatischen Titration mit dem METTLER DL67 Titrator wird die Argentometrie anstatt mit Indikatoren, wie Kaliumchromat bei der Titration nach Mohr, potentiometrisch verfolgt. Das Potential der Lösung wird mittels Silber/Silberchlorid-Elektrode gemessen und steigt am Äquivalenzpunkt der Titration durch überschüssige freie Silberionen stark an.

Für die Chloridbestimmung wässriger Phasen wurden 0,05 - 0,1 ml entnommen und mit ca. 30 ml Wasser aufgefüllt. Die Chloridbestimmung der organischen Phasen (und Mischungen) erfolgte mit 1 - 4 ml Reaktionslösung, aufgefüllt mit ca. 30 ml Wasser. Der Lösung wurde im Mettler Toledo Titrator DL67 (Redoxelektrode DM 140-SC) abhängig von der Potentialänderung Silbernitrat ($0,1 \text{ mol l}^{-1}$ in Wasser) bis zum Endpunkt (zur Silberchlorid-Bildung) zugefügt. Die automatische Äquivalenzpunkterkennung lieferte Genauigkeiten von $\pm 5 \text{ mg l}^{-1}$ Chlorid und wurde in regelmäßigen Abständen mit einer Chloridstandardlösung ($1000 \pm 2 \text{ mg l}^{-1}$, Merck) überprüft. Die erhaltene Stoffmenge bzw. Masse an Chlorid wurde bei Bedarf noch zu Gewichtsprozent umgerechnet.

3.2.4 Weitere Methoden

Für beispielhaft isolierte Produkte der Aminolyse (TsNHAlk) wurde die Kern-Resonanz-Spektroskopie (^1H -NMR-Spektroskopie) zur eindeutigen Identifizierung und Beurteilung der Produktqualität genutzt. Die Messung erfolgte mit ca. 5 mg des isolierten Feststoffes gelöst in deuteriertem Lösungsmittel (Aceton- D_6 , Acetonitril- D_3) mit einem 200 MHz NMR-Spektrometer Bruker Advance AC200.

3.3 Diskontinuierliche Voruntersuchungen

Die diskontinuierlichen Versuche erfolgten für jede Synthesestufe nach einem generellen Schema. Alle Synthesen und Vorversuche wurden unter einem Abzug durchgeführt. Für die Aminolyse war dies nützlich, aufgrund des Umgangs mit den flüchtigen und geruchsintensiven Methylamin und Propylamin. Für die Nitrosierung war aufgrund des verwendeten Natriumnitrits die Nutzung des Abzuges aus Sicherheitsgründen erforderlich, da die Zersetzung zu gefährlichen Stickoxiden führen kann. Bei der Diazoalkan-Freisetzung und -Umsetzung sind die Diazoalkane selbst die gefährlichen, gasförmigen Substanzen, die die Arbeit im Abzug erforderten.

3.3.1 Verwendete Geräte und Materialien

Die verwendeten Geräte und Materialien für die diskontinuierlichen Synthesen und Vorversuche wurden alle einem regulären Bestand an Laborgeräten entnommen (Stative, Kolben, Rührtsche). In Abstimmung an die generelle Durchführung im Halbmikromaßstab wurden zumeist Rollrandgläschen 4 - 30 ml als entsprechend kleine Reaktionsgefäße genutzt.

3.3.2 Versuchsablauf bei der diskontinuierlichen Aminolyse

Die diskontinuierlichen Versuche wurden im Halbmikromaßstab durchgeführt, indem TsCl in der gewünschten Konzentration in einem Rollrandgläschen in 3 ml Lösungsmittel vorgelegt und dann unter Rühren und Temperaturüberwachung zügig mit Methylamin versetzt wurde. Auf eine Kühlung wurde in diesem Maßstab verzichtet. Dies hatte den Vorteil, dass die Wärmeentwicklung quantitativ beobachtet werden konnte. Die Reaktion wurde durch Zugabe eines Überschusses an Salzsäure gestoppt, wodurch Methylamin als Hydrochlorid abgefangen wird. Für die analytischen Untersuchungen wurden 10 µl Probe jeder Phase entnommen und zu 1 ml mit Acetonitril, Methanol und Wasser auf Konzentrationen unter 0,02 mol l⁻¹ verdünnt. Bei unlöslichen Niederschlägen in den Proben war Filtration notwendig (Spritzenvorsatzfilter, PTFE 0,2 µm).

3.3.3 Versuchsablauf bei der diskontinuierlichen Nitrosierung

Die diskontinuierlichen Versuche wurden im Halbmikromaßstab durchgeführt, indem das TsNHAlk in der gewünschten Konzentration in einem Rollrandgläschen in 3 - 12 ml Lösungsmittel vorgelegt und dann unter Rühren und Temperaturüberwachung mit Salzsäure

(25 - 37 %) versetzt wurde. Anschließend erfolgte die Zugabe des Natriumnitrits als 40 %ige wässrige Lösung. Die Zugabe erfolgte teils auch in veränderter Reihenfolge. In diesem Maßstab wurde auf eine Kühlung verzichtet, um die Wärmeentwicklung quantitativ beobachten zu können. Für die analytischen Untersuchungen wurden 50 µl Probe jeder Phase entnommen und mit 500 µl gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung neutralisiert. Mit der Zugabe von weiteren 2450 µl Acetonitril oder Methanol wurde die nötige Verdünnung ($< 0,02 \text{ mol l}^{-1}$) für die HPLC erreicht und sichergestellt, dass AlkNTS in Lösung vorliegt. Anfallende Carbonatsalze wurden filtriert (Spritzenvorsatzfilter, PTFE 0,2 µm). Aus den abgetrennten organischen Phasen der Nitrosierung (gewaschen) wurden 10 µl Probe zu 1 ml verdünnt und direkt mittels HPLC untersucht. Zur Aufarbeitung der gesamten organischen Phase wurde mit gleichem Volumen einer wässrigen Lösung (gesättigt oder halbg gesättigt Natriumhydrogencarbonat, Natriumchlorid oder 0,1 N Kaliumhydroxid) gewaschen. Dies wurde wiederholt, falls die organische Phase danach noch einen pH-Wert < 7 (pH-Papier) aufwies.

Mit neutralisierten organischen Reaktionsphasen der Aminolyse erfolgte die gleiche Durchführung.

Wurden Lösungen, die aus der Aminolyse resultierten, direkt genutzt, war die nötige Menge an Salzsäure bereits enthalten und es erfolgte nur noch die Zugabe der Natriumnitrit-Lösung. Die Probenvorbereitung für die analytischen Untersuchungen blieb wie beschrieben.

3.3.4 Versuchsablauf bei der diskontinuierlichen Diazoalkan-Bildung

Die diskontinuierlichen Versuche wurden im Halbmikromaßstab durchgeführt, indem 3 ml AlkNTS-Lösung der entsprechenden Konzentration in einem Rollrandgläschen vorgelegt und dann unter Rühren mit 1 - 3 eq. Base (Kaliumhydroxid gelöst, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Triethylamin, *N*-Methylimidazol) versetzt wurde. Nach ca. 10 min erfolgte die Zugabe von Benzoesäure (gelöst in Carbitol zu $0,8 - 3,2 \text{ mol l}^{-1}$) in ausreichender Menge, damit die Reaktion mit gebildetem Diazoalkan als auch die Neutralisation des Kaliumhydroxids sichergestellt war. Nachdem die Gasbildung nachließ (einige Minuten), wurde der Lösung 100 µl Probe zur HPLC-Analyse entnommen, mit 900 µl ACN verdünnt und filtriert (Spritzenvorsatzfilter, PTFE 0,2 µm).

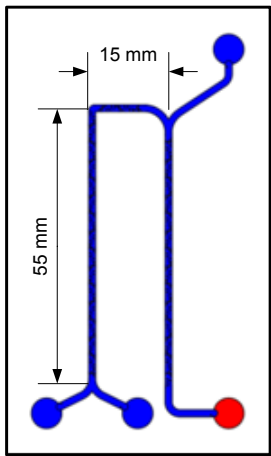
3.4 Kontinuierliche Synthesen mit μ RT

3.4.1 Verwendete Geräte und Materialien

Reaktoren

Als μ -Reaktor wurde der Stegmischer von Little Things Factory (LTF, $V = 0,12$ ml, $L_1 = 7,5$ cm, $L_2 = 5,5$ cm) verwendet. Da Mischelemente nicht einberechnet wurden, lag der Innendurchmesser (ID) unter 1,1 mm. Unterschiedliche Verweilzeitstrecken-Erweiterungen nach dem Reaktor wurden über PTFE-Schläuche (Upchurch Scientific), die mit einem ID von 1,55 mm in der Größenordnung des Reaktorkanals liegen, erstellt.

Tabelle 4: Spezifikationen des μ -Reaktors Stegmischer (Typ ST-3-1) von LTF (links) und technische Skizze basierend auf einer Abbildung des Herstellers LTF (rechts) [111].

Spezifikationen	ST-3-1	
Inneres Volumen	0,12 ml	
Außenmaße L x B x H	85 x 35 x 5 [mm ³]	
Zulässige Partikelgröße	30 μ m	
Durchfluss bei 2 bar (Wasser 20 °C)	20 ml min ⁻¹	
Durchfluss bei 6 bar (Wasser 20 °C)	40 ml min ⁻¹	
Einlaufform	Y-förmig	
Kanallänge	125 mm	
Lage des 3. Eingangs zu den ersten Eingängen	70 mm	
Kanalbreite (ohne Stege)	1,4 mm	
Kanalhöhe (ohne Stege)	1,8 mm	
Hydrodynamischer Durchmesser (ohne Stege)	1,1 mm	

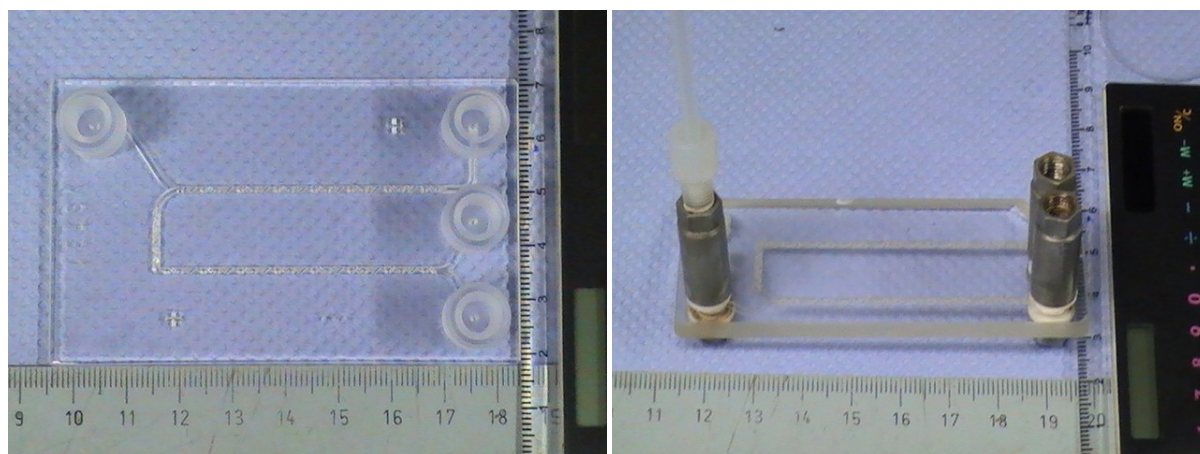


Abbildung 11: Verwendeter μ -Reaktor Stegmischer (ST-3-1) von Little Things Factory (LTF).

Als alternative Reaktortypen dienten weiterhin einfache T-Stücke, Y-Stücke bzw. Kreuze (Abbildung 12) aus PTFE oder PEEK (ID = 1,25 mm, Upchurch Scientific), die ebenfalls über PTFE-Schläuche (ID = 1,55 mm) mit Verweilzeitstrecken ausgestattet wurden. Die

Kombination T-Stücke, Y-Stücke bzw. Kreuze und Schlauch kann mit Einschränkungen als miniaturisiertes Strömungsrohr betrachtet werden, einer Reaktorgrundform der kontinuierlichen Reaktionstechnik.



Abbildung 12: links: T-Stücke, Y-Stücke, Kreuze (PTFE, PEEK, Upchurch Scientific) und Hähne (PTFE, Bohlender), die als vereinfachte, modellhafte (μ -)Reaktoren eingesetzt wurden. rechts: technische Darstellung von T-Stück und Kreuz von Upchurch Scientific, Abmessungen in inch [112].

Pumpen

Zur Förderung der Lösungen wurden unterschiedliche Pumpen verwendet. Die generelle Auswahl beruhte auf dem gewünschten Förderbereich, der sich von 50 bis über 500 ml h⁻¹ erstrecken sollte. Des Weiteren waren die chemische Beständigkeit der mit Medien in Kontakt kommenden Teile, die allgemeine Verfügbarkeit und technische, der μ RT geschuldete Kriterien entscheidend.

Die eingesetzten Pumpen waren eine μ -Dosierspritzenpumpe MDSP3f i14 von Micro Mechatronic Technologies (MMT); zwei Reglo CPF Analog FMI 003 von Ismatec, vier HPLC-Pumpen Typ 64 von Knauer; eine Membrandosierpumpe Stepdos 03 von KNF; eine Spritzenpumpe KDS 270 von KD Scientific und eine peristaltische Pumpe IPC ISM 930 von Ismatec. Die Pumpen konnten extern über RS 232-Schnittstellen von einem Computer gesteuert werden, mit Ausnahme der Pumpen des Typs 64 (Knauer).

Die **μ -Dosierspritzenpumpe MDSP3f i14 (MMT)** bietet die Möglichkeit, drei Förderströme gleichzeitig zu erzeugen, wobei diese nicht unabhängig voneinander, sondern nur in verschiedenen Verhältnissen abhängig von den eingesetzten Spritzengrößen gesteuert werden können. Ein einzelner Förderstrom kann dabei mit hoher Genauigkeit zwischen 0,009 und 357,18 ml h⁻¹ geregelt werden. Ein großer verfahrenstechnischer Vorteil liegt in der breiten Medienverträglichkeit und in der nahezu pulsationsfreien Förderung der Flüssigkeiten. Im Gegensatz zu den Herstellerangaben war jedoch die Druckstabilität bis 10 bar und eine leichte

Handhabung nur begrenzt gegeben; die Pumpe musste nach längerem Gebrauch ersetzt werden, da das Gehäuse und mechanische Teile durch Chemikalien(dämpfe) angegriffen wurden. Größere Partikel im Förderstrom verursachten Verblockung der Ventilschaltung. Diese können zu größeren Leckagen und weiteren Schäden führen. Von Vorteil ist, dass die Pumpe trockenlaufsicher und selbstansaugend ist.

Die **Pumpen Reglo CPF Analog (Ismatec)** mit Pumpenkopf FMI 009 eignen sich durch ihren Pumpenkopf aus Keramik bei einem Volumenstrombereich von 3 bis 2700 ml h⁻¹ für nahezu alle Medien. Aufgrund des speziellen Pumpprinzips mit einem Taumelkolben besteht immer eine Pulsation, die nur durch Einstellen eines kleinen Hubvolumens und hoher Motorgeschwindigkeit verringert werden kann. Die Druckstabilität ist bis 6,9 bar gegeben. Diese Pumpen sind selbstansaugend, dürfen aber nicht länger als 15 s trockenlaufen (zu beachten bei Inbetriebnahme). Medien, die Partikel < 0,8 mm enthalten, sind förderfähig. Hierbei ist zu beachten, dass anschließend ausreichend gespült wird, damit keine abrasiven Ablagerungen zwischen Kolben und Zylinderwand entstehen.

Die **Membrandosierpumpe Stepdos 03 (KNF)** bietet durch den Pumpenkopf aus PTFE ebenfalls eine nahezu universelle Einsatzfähigkeit bei einem Förderbereich von 1,8 bis 1800 ml h⁻¹. Aufgrund des zugrunde liegenden Pumpprinzips besteht immer eine Restpulsation im Förderstrom (sehr gleichmäßiger Förderstrom im Vergleich zu anderen Membranpumpen aufgrund eines Schrittmotors und eines Magnetventils am Ausgang). Die Pumpe ist druckstabil bis zu einem Druck von 6 bar, selbstansaugend und trockenlaufsicher. Medien, die Partikel < 25 μ m enthalten, sind förderfähig, andernfalls sollten auf der Ansaugseite entsprechende Filter eingesetzt werden.

Die präparativen **HPLC-Pumpen vom Typ 64 (Knauer)** decken einen Förderbereich von 6 bis 594 ml h⁻¹ ab. Wie für HPLC-Anwendungen typisch, ist eine hohe Druckstabilität von bis zu 400 bar gegeben. HPLC-Pumpen mit Zweikolbentechnik sind nicht selbstansaugend und bei Trockenlauf oder Gasen im Förderstrom (bzw. Ausgasen des Lösungsmittels) bricht die Förderung ab. Die Pumpen sind grundsätzlich nur dafür konzipiert, reine Lösungsmittel zu pumpen, weshalb Lösungen frei von Partikeln > 10 μ m sein sollten (Gefahr durch mechanischen Angriff auf die Keramikkolben). Die HPLC-Pumpen sind nicht uneingeschränkt einsatzfähig, da aggressive Chemikalien (z. B. starke Säuren) die Pumpenköpfe angreifen.

Die peristaltische Pumpe **IPC ISM 930 (Ismatec)** kann vier Förderströme gleichzeitig erzeugen, wobei die eingesetzten Schlauchdurchmesser die Fördermenge bei bestimmter

Motordrehzahl ergeben. Der Fördermengenbereich liegt zwischen 0,12 und 2640 ml h⁻¹. Die Pumpe ist nur bedingt einsatzfähig, weil die elastischen Schlauchmaterialien (z. B. Tygon[®] oder Silikon) eine nur sehr beschränkte Beständigkeit für viele organische Lösungsmittel und Chemikalien aufweisen und die Technik nur geringe Systemdrücke bis maximal 1 bar erlaubt. Die Pumpe ist zwar trockenlaufsicher, aber dann nicht mehr förderungsfähig, da nicht selbstansaugend. Die Pumpe wurde hauptsächlich für Kühlkreisläufe eingesetzt.

Sensoren

Das System wurde zur Überwachung mit Temperatur- und Drucksensoren ausgestattet. Die Einbringung ins System erfolgte dabei mittels T-Stücken aus PTFE (ID = 1,25 mm), damit die Messung so direkt wie möglich am bzw. im Förderstrom erfolgen konnte. Für die Übertragung der Daten zum Computer war ein Analog-Digitalwandler nötig. Da simultan mehrere Sensoren auszulesen waren, wurden Analoginputmodule Nudam Nd 6018 mit je 8 Kanälen in Kombination mit dem Übertragungsmodul Nudam Nd 6520, das die Daten mittels RS 232 Schnittstelle zum PC leitet, eingesetzt.

Die **Temperatursensoren Typ K (Conatex)** sind aufgrund der verwendeten NiCr-Ni Legierung in Gegenwart der meisten Chemikalien äußerst widerstandsfähig. Durch die individuell erhältliche Größe war eine Abstimmung mit den Schlauchverschraubungen möglich, die Sensorspitze konnte im T-Stück bis in den Förderstrom gebracht werden. Im Langzeitbetrieb zeigten sich bei starken Säuren und aggressiven Chemikalien Korrosionserscheinungen, die zum Ausfall der Sensoren führten.

Da die eingesetzten Sensoren einen rostfreien Stahl (1.4305) als Mantelmaterial verwendeten, bestand über längere Zeiträume eine gewisse Resistenz gegenüber der eingesetzten Salzsäure (bis zu 37 %) und den anderen Chemikalien (insbesondere TsCl). Nach einer langen Betriebszeit bzw. vielen Versuchen wurden dennoch Zersetzungsspuren (Korrosion der Messspitze) festgestellt.

Die **Drucksensoren Typ 26PC (Sensortechinics)** wurden mit unterschiedlichen Messbereichsgrenzen eingesetzt. Diese Miniatursensoren sind mit dem speziellen 1/4-28UNF Gewinde erhältlich und waren dadurch mit den verwendeten Schlauchverschraubungen einsetzbar. Einschränkung wirkte sich die ungenügende chemische Beständigkeit des Gehäusematerials Polyetherimid und der internen Dichtungen (Silikon, Neopren oder EPDM)

aus. Beständigkeit war nur für wässrige Lösungen gegeben und der Einsatz der Drucksensoren daher auf diese Förderströme beschränkt.

Weitere Peripherie

Für die flüssigkeitsführenden Leitungen wurden Schläuche (ID = 1,55 mm, Außendurchmesser AD = 3,2 mm), Verschraubungen und Verbinder aus PTFE oder PEEK (Upchurch Scientific oder Bohlender) verwendet, die gegenüber den verwendeten Chemikalien und Lösungsmitteln nahezu vollständige Beständigkeit zeigten. Um Prozessleitungen und Reaktoren zu temperieren wurde ein einfaches Wasserbad oder ein Thermostat (MLW U8) verwendet. Die weiteren verwendeten Geräte, wie Vorratsflaschen, Scheidetrichter, Messzylinder, Rund- und Erlenmeyerkolben, entstammten dem regulären Laborinventar.

Zur Sicherheit gegenüber austretenden Gasen aus dem kontinuierlichen Reaktionssystem oder aus den Vorrats- und Auffangbehältern erfolgte die Durchführung der kontinuierlichen Versuche immer im Abzug.

3.4.2 Versuchsablauf der kontinuierlichen Aminolyse

Für die kontinuierlichen Versuche wurden 50 oder 100 ml Lösungen von TsCl der gewünschten Konzentrationen erstellt sowie gleiche Volumina an Methylamin (40 % aq.) oder 1-Propylamin (80 % aq.) und Salzsäure (25 - 33 % aq.) bereitgestellt. Die Lösungen wurden durch Ansaugfilter filtriert (10 μ m Glas- oder Edelstahlfritte) von einer Pumpe über Schläuche (PTFE, ID = 1,55 mm) zu den Reaktionsstrecken gepumpt. Methylamin oder 1-Propylamin wurden in der ersten Reaktionsstrecke mit der TsCl-Lösung zusammengebracht und Salzsäure an der zweiten Reaktionsstrecke zugeführt. Nach Durchlaufen der zweiten Reaktionsstrecke wurde die Lösung in einen Phasenseparator (Scheide- oder Tropftrichter) geleitet. Zur verbesserten Phasentrennung wurde die aufgefangene Reaktionslösung meistens kurzzeitig intensiv vermischt (Schütteln oder Rühren). Von den erhaltenen Phasen wurden die Volumina ermittelt und 10 μ l Proben entnommen (filtriert Spritzenvorsatzfilter, PTFE 0,2 μ m). Die Proben wurden auf 1 ml mit Acetonitril bzw. Methanol und Wasser verdünnt und mittels HPLC analysiert. Für eine Weiterverwendung in der Nitrosierung wurde die organische Phase genutzt.

Unterschiedliche Konfigurationen wurden durch die Erstellung variierter Reaktionsstrecken unter Verwendung des μ -Reaktors (Stegmischer LTF), den T-Stücken und Schläuchen

erhalten. Drucksensoren (0 - 10 bar, Typ 26PC, Sensortechnics) befanden sich in den Zuläufen von Methylamin bzw. 1-Propylamin und Salzsäure. Der Konfiguration angepasst wurden zur Temperaturüberwachung Temperatursensoren (0 - 150 °C, Typ K, Ni-CrNi, Conatex) in die Reaktionsstrecken integriert. Wurde die Reaktionsstrecke gekühlt, so erfolgte dies mit einem einfachen Wasserbad in einer Kristallisierschale oder mittels Thermostat (MLW U8).

Die Steuerung der Pumpe und Überwachung der Sensoren erfolgte mit einem selbst erstellten Programm auf Basis der Programmieroberfläche Agilent Vee Pro 8.5.

3.4.3 Versuchsablauf der kontinuierlichen Nitrosierung

Für die kontinuierliche Nitrosierung wurde entweder die experimentell erhaltene organische Lösung von TsNHAlk aus der Aminolyse bereitgestellt oder 50 - 100 ml Lösungen der gewünschten Konzentration mit kommerziell bezogenem TsNHMe hergestellt. Natriumnitrit (40 %) und Salzsäure (25 %) wurden in gleichen Volumina als wässrige Lösungen bereitgestellt.

Prinzipiell wurde der gleiche Aufbau aus zwei Reaktionsstrecken wie für die kontinuierliche Aminolyse, aber in abgeänderten Konfigurationen und mit längeren Verweilzeitstrecken (bis 3 m), genutzt. Drucksensoren befanden sich hier in den Zuläufen von Natriumnitrit (40 % aq.) und Salzsäure (25 % aq.). Die Temperatursensoren waren in die Reaktionsstrecken integriert. In der ersten Reaktionsstrecke wurde die TsNHAlk-Lösung (Alk = Me, Pr) mit Salzsäure zusammengebracht und in der zweiten Reaktionsstrecke Natriumnitrit (40 % aq.) zugeführt. In einigen Experimenten wurde die Dosierreihenfolge verändert und zunächst Natriumnitrit und dann Salzsäure zugeführt.

Die Produktlösung wurde entweder in einen Phasenseparator (Scheide- oder Tropftrichter mit Septum verschlossen und Gasabführung) oder zum direkten Reaktionsabbruch in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung geleitet. Von den entstehenden Phasen konnten nach Filtration direkt 10 μ l Probe zur HPLC-Analyse auf 1 ml verdünnt werden (ACN, H₂O). Für die erhaltenen Phasen aus dem Phasenseparator wurde entweder eine Probenvorbehandlung wie bei der diskontinuierlichen Nitrosierung angewandt oder die gesamte organische Phase abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat gewaschen, filtriert und zur HPLC-Analyse 10 μ l Probe auf 1 ml verdünnt. Die Analyse der wässrigen Phase wurde wie in der diskontinuierlichen Nitrosierung durchgeführt.

Die wässrigen Phasen konnten nach vorsichtiger Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat oder Basen (wie z. B. NaOH) entsorgt werden. Für die weitere Verwendung der organischen Produktphase musste mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und, da teils in kleinen Mengen Feststoffe (Natriumhydrogencarbonat, Na_2CO_3) anfielen, filtriert werden.

Wenn die Nitrosierung direkt im Anschluss an die Aminolyse durchgeführt wurde und die Produktlösung aus der Aminolyse zu diesem Zwecke bereits einen großen Salzsäure-Überschuss enthielt, wurde diese direkt mit Natriumnitrit-Lösung in nur einer Reaktionsstrecke (μ -Reaktor oder T-Stück sowie Verweilzeitstrecke) zusammengebracht.

3.4.4 Versuchsablauf der kontinuierlichen Diazoalkan-Nutzung

Für die kontinuierliche Diazoalkan-Nutzung wurden die aus der Nitrosierung stammenden organischen Reaktionslösungen verdünnt (Carbitol $< 1 \text{ mol l}^{-1}$, Diethylether $< 0,6 \text{ mol l}^{-1}$) bereitgestellt oder 50 - 100 ml Lösungen der gewünschten Konzentration mit kommerziell bezogenem MNTS erstellt (Carbitol $< 1 \text{ mol l}^{-1}$). Ebenfalls wurden 50 - 100 ml Kaliumhydroxid gelöst in Isopropanol ($0,6 \text{ mol l}^{-1}$) und Benzoesäure in Carbitol, Isopropanol oder Diethylether ($< 3 \text{ mol l}^{-1}$), in unterschiedlichen Volumina, bereitgestellt.

Die AlkNTS-Lösung wurde auf einer μ RT-Reaktionsstrecke mit der Kaliumhydroxid-Lösung zusammengebracht. Anschließend an die Reaktionsstrecke erfolgte die Einleitung der Diazoalkan-Lösung in die Benzoesäurelösung für die Reaktion zum Benzoesäurealkylester. Zu beachten war, dass für die Dauer der Förderung stets ein genügender Überschuss Benzoesäure vorlag, um Diazoalkan und überschüssiges Kaliumhydroxid vollständig abzufangen. Der Reaktionslösung, die im Allgemeinen einphasig vorlag, wurden 50 μl filtrierte Probe entnommen und zur HPLC-Analyse auf 1 ml mit ACN und Wasser verdünnt.

4 Ergebnisse und Auswertung

Um das Hauptziel, die Erstellung eines Laborsystems zur kontinuierlichen Darstellung von Diazoalkan-Vorstufen unter Verwendung der μ RT zu erreichen, können grundsätzlich zwei verschiedene Herangehensweisen genutzt werden:

- Eine mögliche Vorgehensweise besteht darin, die Reaktionstechnik an gegebene chemische Reaktionsbedingungen anzupassen. Der Weg zur Lösung beruht hier vor allem auf ingenieurstechnischen Erkenntnissen und Fertigkeiten. Vielfach wurden μ -Reaktoren für spezifische Anforderungen entwickelt und allgemein steigt die Zahl kommerziell erhältlicher μ -Reaktortypen stetig an. Sonderentwicklungen erfordern aber grundsätzlich einen erheblichen Planungsaufwand, spezielles *know-how* und Ausstattung, die im Rahmen dieser Arbeit nicht zur Verfügung standen. Daher wurde auf eine spezifische reaktionstechnische Anpassung verzichtet und auf kommerziell erhältliche Bauteile zurückgegriffen.
- Die umgekehrte Herangehensweise, die Anpassung der chemischen Reaktion an eine gegebene Reaktionstechnik, erfordert hingegen fundierten chemischen Sachverstand und einen hohen experimentellen Aufwand im Vorfeld und in der Umsetzung.

In dieser Arbeit wurde vornehmlich die Vorgehensweise „Anpassung der Chemie an die Reaktionstechnik“ gewählt, da das vorhandene Angebot bereits erhältlicher μ -Reaktoren relativ allgemein verwendbare und auch kosteneffiziente Reaktoren (ca. 550 € Stk.⁻¹ LTF-Angebot 27.08.2009) umfasste.

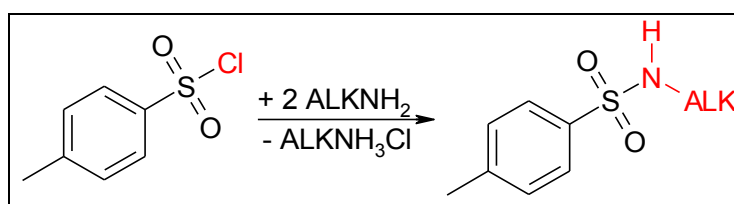
Eine wichtige Anforderung an die nötige Reaktionsanpassung war die Schaffung eines möglichst einfachen Systems, weshalb u. a. möglichst ohne gasförmige Ausgangsstoffe gearbeitet werden sollte. Noch wichtiger war die Vermeidung von Niederschlägen bzw. festen Phasen, die zur Verblockung des μ -Reaktors führten. Die Grundbedingung für die gewünschten Prozesse in Hinblick auf die Mikroreaktionstechnik war folglich, dass die beteiligten Reaktanden und Produkte vollständig in der Flüssigphase, d. h., gelöst oder selbst als Flüssigkeit, vorlagen. Auch für die Neben- und Zwischenprodukte musste die Abwesenheit von Niederschlägen bzw. Feststoffen streng erfüllt sein. Das strikte Vorliegen dieser geschilderten Voraussetzungen stellt nur den Idealfall dar und war nicht vollständig zu erreichen.

Die Synthesestufen wurden jeweils einzeln mithilfe intensiver Voruntersuchungen bzw. begleitender Untersuchungen angepasst und darauf aufbauend direkt unter Anwendung der μ RT in die kontinuierliche Verfahrensweise umgesetzt. Die μ RT-Basis wurde durch die

Stegmischer von LTF, die größenhierarchisch im oberen Grenzbereich der μ RT einzuordnen sind und als Glasreaktoren gute Materialeigenschaften (Beständigkeit) für viele Reaktionen und Chemikalien aufweisen, gebildet. Die relativ großen Kanaldimensionen (ca. 1,1 mm ohne Berücksichtigung der eingebauten Mischelemente) verbinden Robustheit, mit relativ geringem Aufwand in der Reinigung und laut Herstellerangaben führen Partikel bis 30 μ m noch nicht zu Verblockungen. Als weitere (μ -)Reaktoren fanden simple T-Stücke oder Kreuze Anwendung, welche sich durch ähnliche Kanaldurchmesser (1,25 mm) und nahezu universeller chemischer Beständigkeit (Material PTFE oder PEEK) auszeichnen. Diese Reaktoren können mit angeschlossenem Schlauch eingeschränkt als einfache miniaturisierte Strömungsrohre ohne innere Mischelemente betrachtet werden.

4.1 Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid mit Alkylaminen

Für die Aminolyse wurde TsCl mit den unverzweigten Alkylaminen Methylamin und 1-Propylamin umgesetzt (Schema 15). Da für beide Alkylamine dabei die gleichen Reaktionszentren genutzt werden und keine zusätzlichen gravierenden strukturellen Unterschiede zwischen den Aminen bestehen, kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass der gleiche Reaktionsmechanismus zugrunde liegt.



Schema 15: Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylaminen zu *N*-Alkyl-*p*-toluensulfonamiden (ALK, Alkyl = Methyl oder 1-Propyl).

Die sekundär ablaufende Teilreaktion zwischen Salzsäure und Alkylamin unter Bildung des Alkylaminhydrochlorides ist ein Beispiel klassischer Ammoniumsalz-Bildung, die als stark exotherm (NH_4Cl $\Delta_f H^0$ -314,6 kJ mol⁻¹ bei 25 °C [113]) und mit hohen Reaktionsgeschwindigkeiten bekannt ist. Die primäre Teilreaktion der eigentlichen Produktbildung (TsNHAlk) aus TsCl und Alkylamin (AlkNH_2) wurde als eng mit der Salzbildung verbunden angesehen und ein zusätzlicher Beitrag (energetisch und kinetisch) zum Reaktionsverlauf erscheint naheliegend.

Die Aminolyse von aromatischen Sulfonsäurechloriden mit Alkylaminen unter kontinuierlichen Bedingungen wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Verschiedene

diskontinuierliche Synthesevarianten [114–118] wurden deshalb im Rahmen dieser Arbeit auf die einfachste Übertragung und effiziente Syntheseführung untersucht, um die nötigen Parameter zur kontinuierlichen Durchführung und optimale Bedingungen bzw. Bereiche zu ermitteln.

In dem erstellten μ RT-Prozess wurden verschiedene Parameter und Bedingungen weiter überprüft. Zusammen mit Beurteilungen zur Effizienz wurde die Prozessführung verfeinert und mit den Anforderungen der nachfolgenden Nitrosierung in Einklang gebracht.

4.1.1 Voruntersuchungen

Für die Entwicklung der Aminolyse als kontinuierlicher μ RT-Prozess wurden ausgehend von diskontinuierlichen Synthesemethoden eingehende Voruntersuchungen mit Methylamin im Halbmikromaßstab vorgenommen. In kleinerem Umfang erfolgten Voruntersuchungen auch für die Aminolyse mit 1-Propylamin, um festzustellen, ob bei unterschiedlichen Alkylaminen in der Aminolyse vergleichbare Rahmenbedingungen für den μ RT-Prozess vorliegen.

Die Voruntersuchungen umfassten Temperaturmessungen (-aufzeichnung, -verlauf), das Phasenverhalten, Phasenuntersuchungen und Feststellung von Abhängigkeiten von der Reaktionszeit, der Konzentration und dem Lösungsmittel für TsCl sowie vom Überschuss an Alkylamin. Mit den so erhaltenen Erkenntnissen konnte die Aminolyse vorbereitet und vorteilhafte Bedingungen für eine einfache Übertragung in den kontinuierlichen μ RT-Prozess ausgewählt werden.

Die Vorversuche wurden im Halbmikromaßstab durchgeführt, wobei TsCl gelöst vorgelegt und unter Stoßzugabe mit AlkNH_2 versetzt wurde. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die Lösung mit Salzsäure neutralisiert bzw. angesäuert, um die Reaktion durch Bildung von Alkylaminhydrochlorid zu stoppen.

Da die Testversuche Einzelmessungen waren, sind Schwankungen (in den Ausbeuten, Umsätzen, ΔT_1 -Werten) enthalten. Meist wurden vier Reaktionsansätze räumlich nicht vollständig getrennt, parallel durchgeführt. Hierbei wurde teilweise geringe Wärmeübertragung in benachbarten Reaktionsansätzen festgestellt.

4.1.1.1 Zeitabhängigkeit

Für die Untersuchung der Abhängigkeit der Aminolyse mit Methylamin von der Reaktionszeit erfolgte die Zugabe von Salzsäure zum Stoppen der Reaktion zu unterschiedlichen Zeitpunkten (weitere Reaktionsbedingungen konstant). Die Versuche zeigten, dass selbst bei schnellstmöglicher Zugabe (< 90 s) die Umsätze an TsCl (> 99 %) und Ausbeuten an TsNHMe (> 90 %) konstant blieben. Außerdem konnte eine Unabhängigkeit auch von langen Reaktionszeiten festgestellt werden, da Reaktionslösungen, denen keine Salzsäure zur Neutralisation zugesetzt wurde, in ihren Umsätzen und Ausbeuten über mehrere Tage konstant blieben. Indirekt konnte daraus auf eine hohe Stabilität des Reaktionsproduktes geschlossen werden. Andere Untersuchungen, insbesondere die Temperaturmessungen, unterstützten die Beobachtungen, dass es sich um eine äußerst schnelle Reaktion handelt, wie im Weiteren gezeigt wird.

Die Aminolyse mit 1-Propylamin wurde nicht gezielt auf eine Abhängigkeit von der Reaktionszeit untersucht, die weiteren durchgeführten Untersuchungen zeigten aber, dass TsNHPr ebenso augenblicklich gebildet wurde.

4.1.1.2 Lösungsmittel und Konzentrationen für TsCl (TsNHAlk)

Für die Vorbereitung des angestrebten kontinuierlichen μ RT-Prozesses und zur Identifizierung von Einsparpotentialen war die Löslichkeit der Reaktanden von entscheidender Bedeutung, da sichergestellt werden musste, dass aufgrund von Überschreitungen der Löslichkeit keine Niederschläge im μ -Reaktor auftraten, aber andererseits auch keine unnötigen Mengen an Lösungsmitteln verbraucht wurden.

Löslichkeitstests mit TsCl und TsNHMe in verschiedenen Lösungsmitteln lieferten erste Richtwerte als Antwort auf die Frage, welche Konzentrationen in der Aminolyse mit Methylamin einsetzbar erschienen, ohne dass Niederschläge auftraten. Deshalb wurden innerhalb der Vorversuche verschiedene Lösungsmittel und Konzentrationen an TsCl untersucht. Es sei darauf hingewiesen, dass immer die Eingangskonzentrationen von TsCl im organischen Lösungsmittel angegeben sind, die End- bzw. Ausgangskonzentrationen sich aus dem vorliegenden Phasenverhalten und der Menge an wässriger Alkylaminlösung ergeben.

Die Löslichkeitstests mit TsNHMe wiesen Besonderheiten auf, da schon bei geringen Konzentrationen Trübungen der Lösung entstanden und sich mit zunehmender Konzentration verstärkten. Niederschläge waren dadurch schlecht erkennbar und in vielen Fällen entstanden übersättigte Lösungen. Die Trübungen konnten in einigen Fällen mit Zugabe geringer

Mengen Wasser gelöst werden. Mit großen Anteilen an Wasser trat die Unlöslichkeit von TsNHMe in den Vordergrund.

In unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol und Diethylether war die Löslichkeit von TsNHMe gegenüber TsCl deutlich reduziert und es traten permanente Niederschläge schon ab $0,5 \text{ mol l}^{-1}$ eingesetztem TsCl auf. Polare protische Lösungsmittel wie Ethanol und Carbitol zeigten ab 1 mol l^{-1} eingesetztem TsCl Niederschläge. Mit polaren aprotischen Lösungsmitteln, wie ACN, THF und Dioxan, konnten dagegen Konzentrationen bis 3 mol l^{-1} TsCl eingesetzt werden, ohne dass Niederschläge auftraten. Auf die Ausbeuten und Umsätze hatte das eingesetzte Lösungsmittel (siehe Vergleich bei $0,5 \text{ mol l}^{-1}$ in Abbildung 13) in der Regel keinen Einfluss.

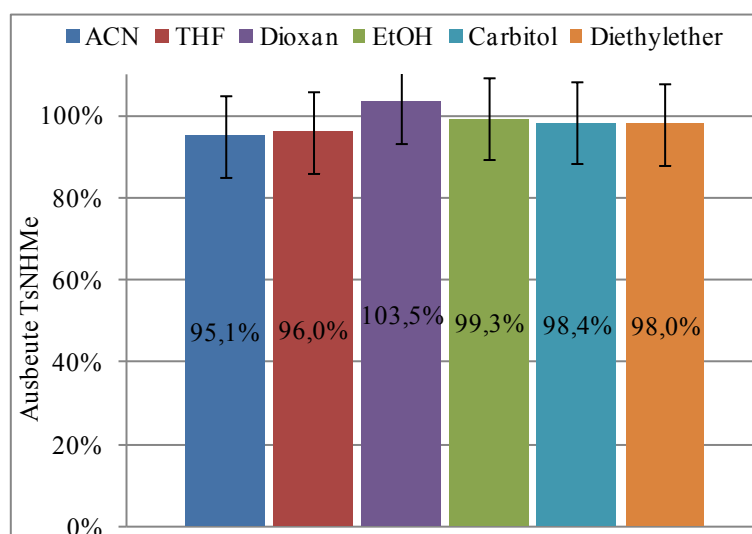


Abbildung 13: Durchschnittliche Ausbeuten an *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHMe) bei der Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid ($0,5 \text{ mol l}^{-1}$ TsCl) in verschiedenen Lösungsmitteln (ohne Temperierung, $t \approx 10 \text{ min.}$) mit $> 2,5 \text{ eq.}$ Methylamin (40 % aq.) im Verhältnis zu TsCl.

Da Ausbeuten und Umsätze unabhängig von der Konzentration in den polaren aprotischen Lösungsmitteln (THF, Acetonitril, vgl. Abbildung 14 und Tabelle 5) waren, konnten mit diesen der geringste Verbrauch an organischen Lösungsmitteln erreicht werden. Sie wurden daher für den μ RT-Prozess, auch aufgrund ihres vorteilhaften Phasenverhaltens (siehe Kapitel 4.1.1.4) ausgewählt.

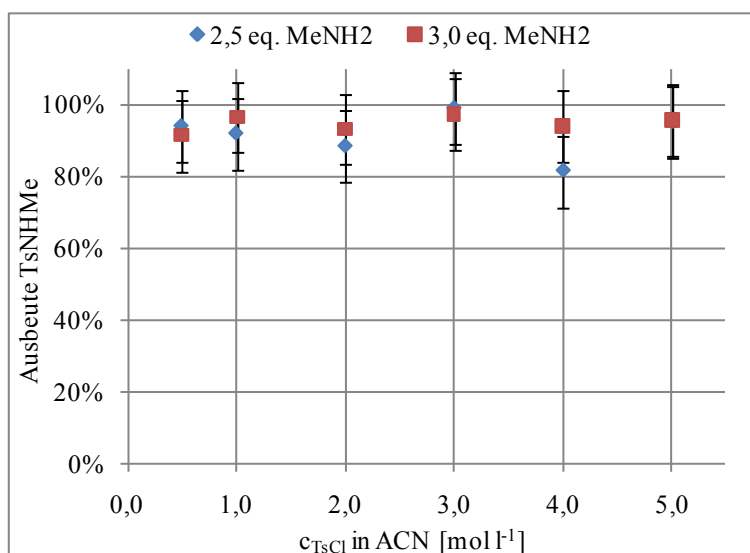


Abbildung 14: Abhängigkeit der Ausbeute an *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHMe) von der Konzentration an *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) in ACN bei der Aminolyse mit 2,5 und 3,0 eq. Methylamin im Verhältnis zu TsCl (ohne weitere Temperierung, $t \approx 10$ min.).

In ungünstigen Fällen auftretende Niederschläge enthielten vorwiegend TsNHMe und in Ausnahmefällen restliches TsCl, da für Methylaminhydrochlorid immer genügend wässriger Anteil zur Verfügung stand. Bestätigt wurde, dass die entstandenen Niederschläge im Allgemeinen wasserunlöslich waren.

Tabelle 5: Erprobte Lösungsmittel für die Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylamin und verwendbare Konzentrationen ohne Niederschlagsbildung.

Lösungsmittel für TsCl	c_{Grenz} (NS-Bildung)	Ausbeute Ø (± 10 %)
ACN	$\approx 3,0 \text{ mol l}^{-1}$	97 %
THF	$\approx 3,5 \text{ mol l}^{-1}$	96 %
Dioxan	$\approx 3,5 \text{ mol l}^{-1}$	88 %
Toluen	$\ll 0,5 \text{ mol l}^{-1}$	99 %
Et ₂ O	$\ll 0,5 \text{ mol l}^{-1}$	98 %
EtOH	$\approx 1,0 \text{ mol l}^{-1}$	99 %
Carbitol	$\approx 2,5 \text{ mol l}^{-1}$	103 %

Die Ergebnisse blieben hinsichtlich des Lösungsmittels und der Konzentration an TsCl unverändert, wenn 1-Propyl- statt Methylamin zur Reaktion gebracht wurde. Daraus folgte die Einschätzung, dass auch im μ RT-Prozess kein Unterschied in diesen Parametern zwischen der Aminolyse mit Methyl- oder 1-Propylamin zu erwarten war.

Methanol war ein Lösungsmittel, dass für die Aminolyse nicht einsetzbar war, weil TsCl mit Methanol innerhalb kurzer Zeit (< 1 h) nahezu vollständig zu *p*-Toluensulfonsäuremethylester

reagierte und daher methanolische TsCl-Lösungen nicht beständig waren. Mit Ethanol war die Esterbildung ebenfalls möglich, trat aber bei Raumtemperatur erst nach sehr langer Reaktionszeit ein (> 2 Tage). Erhitzte man ethanolische TsCl-Lösungen unter Rückfluss, war die Esterbildung schon nach wenigen Stunden abgeschlossen. Dadurch, dass die Reaktion von TsCl mit Ethanol gehemmt war, konnte Ethanol unter der Berücksichtigung der kurzen Lagerfähigkeit als Lösungsmittel für die Aminolyse eingesetzt werden. Carbitol, das als weiteres potenzielles Lösungsmittel aufgrund einer freien Hydroxidgruppe mit TsCl reagieren kann, zeigte in der Aminolyse mit Methylamin keine entsprechenden Nebenprodukte.

4.1.1.3 Lösungsmittelabhängiges Phasenverhalten

Ein wichtiger Aspekt bei der Vorbereitung der Aminolyse für den Einsatz mittels kontinuierlicher μ RT war auch die Untersuchung von Entmischungsphänomenen, da immer Lösungsmittelmischungen (wässrig/ organisch) verwendet wurden. Die Betrachtungen beziehen sich auf die niederschlagsfreien Konzentrationsbereiche (siehe Kapitel 4.1.1.2).

Die getesteten Lösungsmittel konnten in drei Gruppen eingeteilt werden. In der ersten Gruppe der wasserunlöslichen, unpolaren Lösungsmittel, wie Toluol und Diethylether, entstand mit der wässrigen Methylaminlösung in allen Fällen das erwartete zweiphasige Reaktionssystem. Die Reaktion wurde stets von Trübungen und (temporärer) Niederschlagsbildung begleitet, die erst durch intensives Rühren wieder gelöst wurden (Transportlimitierung der Salze durch Phasenübergang). Wasserlösliche, protische Lösungsmittel bildeten die zweite Gruppe, in denen die Reaktion einphasig verlief und durchgehend klare Lösungen bestanden. Die dritte Gruppe umfasste polare aprotische Lösungsmittel wie ACN, THF oder Dioxan, in denen in den meisten Fällen ein zweiphasiges Reaktionssystem gebildet wurde, obwohl die reinen Lösungsmittel in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar sind. Diese flüssig-flüssig Phasenabscheidung wurde hervorgerufen durch:

- die Unlöslichkeit des TsNHAlk in Wasser,
- die hohe Löslichkeit des TsNHAlk von bis zu $3,5 \text{ mol l}^{-1}$ in ACN, THF oder Dioxan,
- die geringe Aufnahmefähigkeit für Salze in ACN, THF oder Dioxan, und
- das hohe Salzlösevermögen (speziell für Alkylaminhydrochlorid) und die gute Löslichkeit für polare Substanzen (wie hier von verbliebenem Alkylamin) in wässrigen Lösungen.

Während der Reaktionen traten keine Niederschläge auf, leichte Trübungen konnten jedoch beobachtet werden. Die Tendenz zur Emulsionsbildung und die latente Mischbarkeit wirkten u. U. unterstützend für den Phasentransport. Die sich anschließende Neutralisation mit Salzsäure beeinflusste die Effekte grundsätzlich nicht.

Zur (genaueren) Beurteilung des Phasenverhaltens wurde als Kriterium das Phasenverhältnis zwischen wässriger Phase zum Gesamtvolumen betrachtet (vgl. auch Kapitel 4.1.1.4). Wegen des äußerst komplexen Bildes und der mit einem großen Fehler behafteten experimentellen Volumenermittlung konnten jedoch nur wenige Aussagen getroffen werden. Bei Toluol und Diethylether lagen die geringsten Abweichungen des Phasenvolumens in Bezug auf den eingesetzten organischen und wässrigen Anteil vor. Bei ACN und THF lagen die gefundenen Phasenvolumen der Versuche nahe den eingesetzten (organischen und wässrigen) Volumen. Extreme Bedingungen der Versuchsparameter, wie z. B. sehr hohe Menge (> 6 eq. zu TsCl) und damit auch Volumen an Methylamin oder geringe Konzentrationen an TsCl ($0,5 \text{ mol l}^{-1}$) veränderten das Verhältnis, teils bis zur Einphasigkeit (Aufhebung der Mischungslücke des Mehrkomponentensystems).

Bei TsCl-Konzentrationen im organischen Lösungsmittel nahe des Grenzbereiches der Löslichkeit der Reaktanden (ACN oder THF $\sim 3,0 \text{ mol l}^{-1}$) zeigte sich eine weitere, für die Prozessführung interessante Besonderheit im Phasenverhalten: Die organische Phase war so stark mit dem Produkt TsNHMe beladen, dass sie eine höhere Dichte als die wässrige Phase aufwies und die untere Phase bildete. Da Ausnahmen, in denen die organische Phase die obere Phase bildete, bei annähernd gleichen Bedingungen gefunden wurden, wurde auf sehr geringe Dichteunterschiede der beiden Phasen geschlossen. Auswirkungen auf die Phasentrennung zeigten sich bei den hohen Konzentrationen an TsCl in leichter Emulsionsbildung, langsamer bzw. unvollständige Trennung der Phasen, Aufteilung von Phasen und damit Erhöhung der Anzahl an Phasen, sowie Schlierenbildung und Trübungen. Bei geringeren Konzentrationen an TsCl im organischen Lösungsmittel ($< 2,5 \text{ mol l}^{-1}$) bildete die organische Phase stets die obere Phase.

Im Unterschied zu Methylamin ergaben sich bei der Verwendung von 1-Propylamin (80 % wässrige Lösung, $10,5 \text{ mol l}^{-1}$) in ACN, THF, Dioxan, Ethanol und Carbitol vor der Neutralisation zunächst einphasige Lösungen. Die Bildung von zwei Phasen war bei THF an die Neutralisation mit Salzsäure geknüpft. Toluol und Diethylether wurden nicht getestet.

Mit 1-Propylamin-Lösungen mit höherer Konzentration (90 %) entstand auch nach der Neutralisation mit wässriger Salzsäure nur eine Phase und es zeigte sich verzögert Niederschlagsbildung (ca. 10 - 15 min, wasserlöslich). Mit reinem 1-Propylamin wurde diese 1-Propylammoniumsalze aus der einphasigen Reaktionslösung direkt ausgefällt.

Wurde dagegen 1-Propylamin mit einem Gehalt von 70 % in wässriger Lösung eingesetzt, bildete sich nach der Neutralisation ein zweiphasiges System. Um mit 1-Propylamin Nutzen aus einer Phasentrennung bei höchstmöglichen Konzentrationen zu ziehen, wurde für die weiteren Arbeiten eine Verdünnung des 1-Propylamins auf einen Gehalt von 80 % in der wässrigen Lösung gewählt.

4.1.1.4 Phasenuntersuchung

Bei den zweiphasigen Reaktionen, in denen TsCl in ACN oder THF gelöst eingesetzt wurde, würde dieses Verhalten nur dann einen Effizienz- bzw. Aufarbeitungsvorteil bieten, wenn damit auch das Wertprodukt (TsNHAlk) von Nebenstoffen (Alkylaminhydrochlorid) (im Idealfall vollständig) getrennt würde. Die Untersuchung der Produktverteilung in den Phasen zeigte, dass TsNHAlk fast vollständig in der organischen Phase zu finden war und die wässrige Phase zumeist weniger als 5 % enthielt. Dies war stark vom Grad bzw. der Qualität der Phasentrennung abhängig und es wurde in Ausnahmefällen auch ein Anteil bis zu 10 % gefunden. Bei der Probennahme konnte die Verschleppung organischer Anteile der wässrigen Phase (und umgekehrt) experimentell nur schwer verhindert werden (Bildung von Mikroemulsionen und ein kleiner Volumenanteil der organischen Phase befand sich häufig an der Lösungsoberfläche). Je besser die Phasentrennung erfolgte, desto weniger TsNHAlk wurde in der wässrigen Phase gefunden; da TsNHMe als auch TsNHPr nicht wasserlöslich sind, kann davon ausgegangen werden, dass diese Produkte vollständig in der organischen Phase vorlagen.

Einen wichtigen Aspekt bildete auch der mit Hilfe des Karl-Fischer-Titrators bestimmte Wassergehalt in der organischen Phase. Die Resultate der Aminolyse von TsCl mit Methylamin zeigten (Abbildung 15), dass die organische Phase weniger als 5 % Wasser enthielt und sich damit nur aus dem Produkt TsNHMe, dem organischen Lösungsmittel und in Ausnahmefällen unverbrauchtem TsCl, falls ungenügend Amin bereitgestellt wurde, zusammensetzte.

Mit zunehmender Menge an eingesetztem Amin von 1,9 bis 3,0 eq. im Verhältnis zu TsCl steigt auch der Wassergehalt von ca. 3 auf 5 % in der organischen Phase an. Um möglichst wasserarme Produktphasen zu erhalten sollte daher auch die geringstmögliche Menge an Alkylamin verwendet werden.

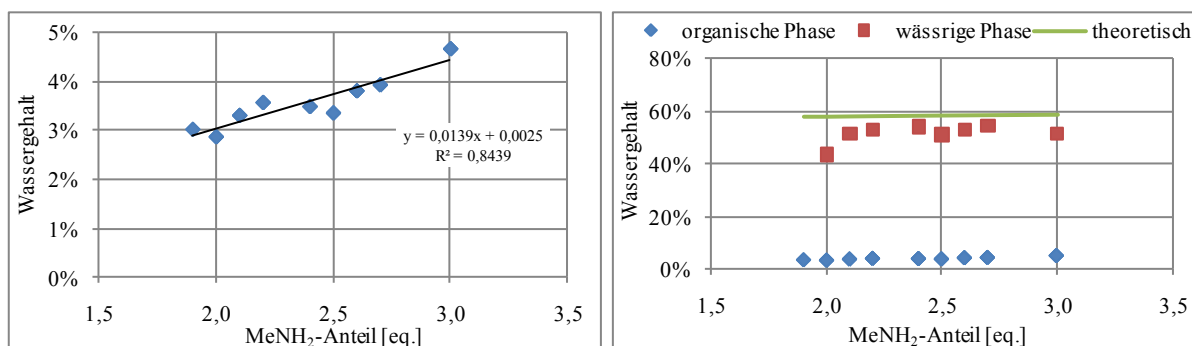


Abbildung 15: links: Prozentualer Wassergehalt in der organischen Phase (blau) der Aminolyse mit 3 mol l⁻¹ p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) in THF mit Methylamin (40 % aq.); rechts: Prozentualer Wassergehalt in der organischen (blau) und wässrigen (rot) Phase, dem theoretisch möglichen Gesamtanteil in der wässrigen Phase (grün) gegenübergestellt.

Direkte quantitative Alkylamin-Bestimmungen konnten nicht geführt werden, da z. B. eine Titration gegen Säure aufgrund der zugesetzten Salzsäure nicht möglich war. Daher wurde mit Hilfe der Bestimmung des Chloridgehaltes indirekt auf die Menge an Salzen geschlossen. Die Chloridmenge in der organische Phase lag ebenfalls bei unter 5 %, korrelierte dabei aber nicht zwangsläufig mit dem Wassergehalt (Abbildung 16).

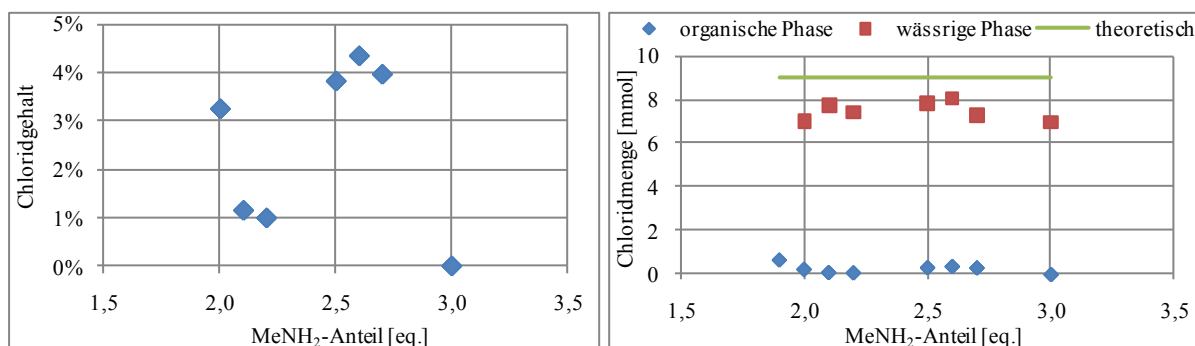


Abbildung 16: links: Prozentualer Chloridgehalt in der organischen Phasen (blau) der Aminolyse mit 3 mol l⁻¹ p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) in THF mit Methylamin (40 % aq.); rechts: Chloridmenge (mmol) in der organischen (blau) und wässrigen (rot) Phase im Vergleich zur theoretischen (eingesetzten) Gesamtmenge (grün).

Wie Abbildung 15 und Abbildung 16 zeigen, wurden auch für die wässrige Phase die Wasser- und Chloridbestimmung zu Kontrollzwecken durchgeführt und zusammen mit den Mengen in

der organischen Phase wurde hohe Wiederfindungsraten (Wasser > 90 %, Chlorid > 85 %) festgestellt.

Die Aminolyse war als reine Flüssigphasenreaktion konzipiert. Aufgrund der geringen Kompressibilität von Flüssigkeiten sind verglichen mit Gasphasenreaktionen Volumenänderungen generell weitaus geringer und haben nur wenig Einfluss (z. B. auf Druck und Reaktionsgleichgewicht), weshalb die Volumenänderungen häufig vernachlässigt werden können. Es konnte dennoch festgestellt werden, dass insbesondere der Verbrauch des Methylamins zur Volumenkontraktion führte. Bei den eingesetzten Verhältnissen von 1,9 bis 3 eq. Methylamin in Bezug auf TsCl (3 mol l^{-1} in THF) lagen die theoretischen Volumenanteile¹ von Methylamin zwischen 15,3 und 20,2 %. Die experimentell gefundenen Änderungen lagen zwischen 7,9 und 22,8 % und korrelierten partiell mit den Anteilen an Alkylamin bezogen auf TsCl. Die Abweichungen überschritten nicht den theoretischen Verbrauch an 2 eq. Methylamin und nehmen zwischen 2 und 3 eq. Methylamin nahezu vollständig ab, wie durch das Phasenverhältnis in Abbildung 17 ausgedrückt.

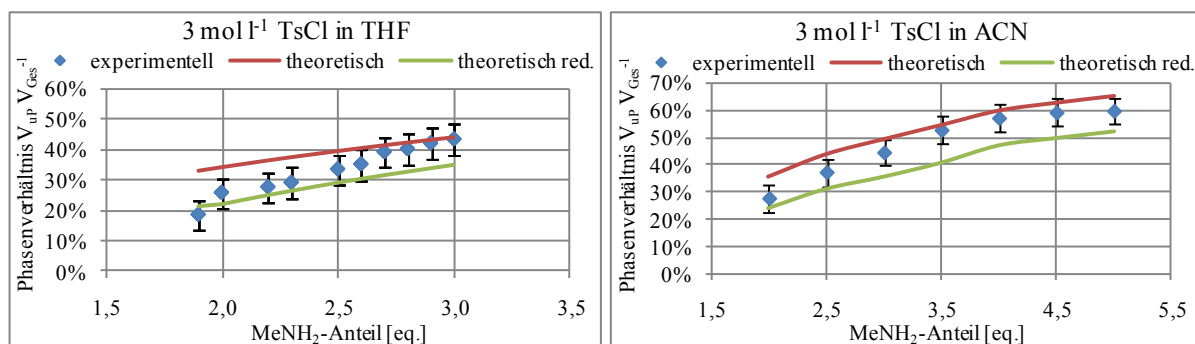


Abbildung 17: Vergleich des experimentell gefundenen Phasenverhältnisses V_{aq}/V_{Ges}^{-1} (blau) bei der Aminolyse zum theoretischen Phasenverhältnis (rot); links: mit p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) in THF gelöst ohne Neutralisation mit Salzsäure (theoretische Volumenreduzierung um 2 eq. Amin (grün)); rechts: mit TsCl in ACN gelöst und Neutralisation mit Salzsäure (theoretische Volumenreduzierung um das gesamte Amin (grün)).

Da in der Aminolyse mit 1-Propylamin vor der Neutralisation eine einphasige Lösung erhalten wurde, verminderte sich die Messungenauigkeit in geringem Umfang. Die Reduzierungen der Gesamtvolumina entsprachen im Wesentlichen dem theoretischen Verbrauch an 2 eq. 1-Propylamin im Verhältnis zu TsCl bzw. waren geringer, wie in

¹ Eingesetztes theoretisches Aminvolumen, gebildet aus der Differenz aus dem Ausgangsvolumen der Lösung und dem konstant bleibenden Wasseranteil (60 % bei Methylamin; 20 % bei 1-Propylamin). Rein gasförmiges Methylamin besitzt bei Normaldruck und Raumtemperatur ein größeres Volumen.

Abbildung 18 beispielhaft für THF gezeigt. Änderungen der Dichte, durch die entstandene wässrige Phase von Alkylaminhydrochlorid ($\rho > 1 \text{ g cm}^{-3}$) blieben unberücksichtigt.

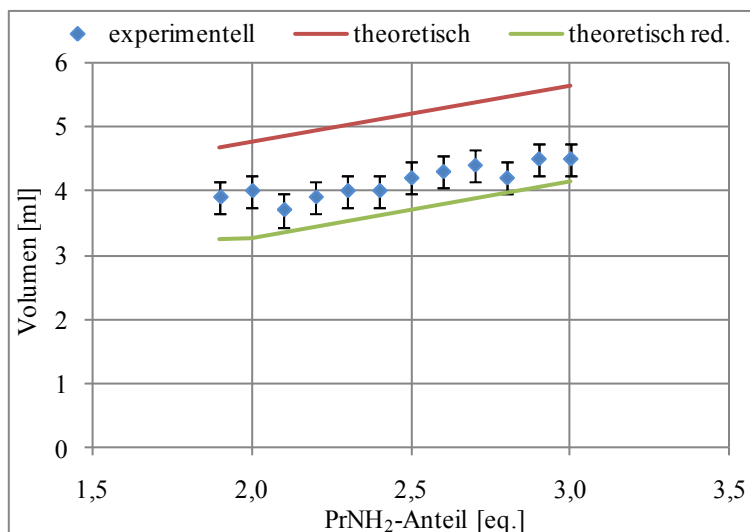


Abbildung 18: Vergleich des experimentell gefundenen Gesamtvolumens (blau) bei der Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (3 mol l^{-1} TsCl in THF) mit 1-Propylamin (ohne Neutralisation mit Salzsäure) zum theoretischen Gesamtvolumen (rot), sowie unter theoretischer Volumenreduzierung um 2 eq. 1-Propylamin (grün).

4.1.1.5 Anteil an Alkylamin zu TsCl

Weiterhin wurde der Einfluss des Verhältnisses des Alkylamins zu TsCl auf die Ausbeute untersucht. Die Ergebnisse (Abbildung 19) der diskontinuierlichen Versuche mit Methylamin und TsCl in Acetonitril, Diethylether und Toluol zeigten, dass nur leichte Überschüsse (2,5 - 3,0 eq. Methylamin zu TsCl) gegenüber dem theoretisch benötigten stöchiometrischen Verhältnis (2 eq.) nötig waren, um quantitative Umsätze zu erreichen. Der leichte Überschuss an Methylamin zu TsCl zum stöchiometrischen Verhältnis erklärt sich neben der Unterbindung der Bildung des Nebenprodukts (aus einer möglichen Reaktion von TsNHMe mit TsCl) auch aus der Flüchtigkeit des Methylamins, so dass die verwendete 40 % wässrige Lösung u. U. im Gehalt etwas niedriger als angegeben war und außerdem durch die starke Wärmeentwicklung bei der Reaktion (vgl. Kapitel 4.1.1.6) Methylamin ausgetrieben wurde. Eine Endpunktbestimmung bezüglich des Alkylamin-Überschusses über eine Leitfähigkeitstiteration (bzw. mittels Farb-Indikator) gelang nicht (siehe Abbildung 59 im Anhang).

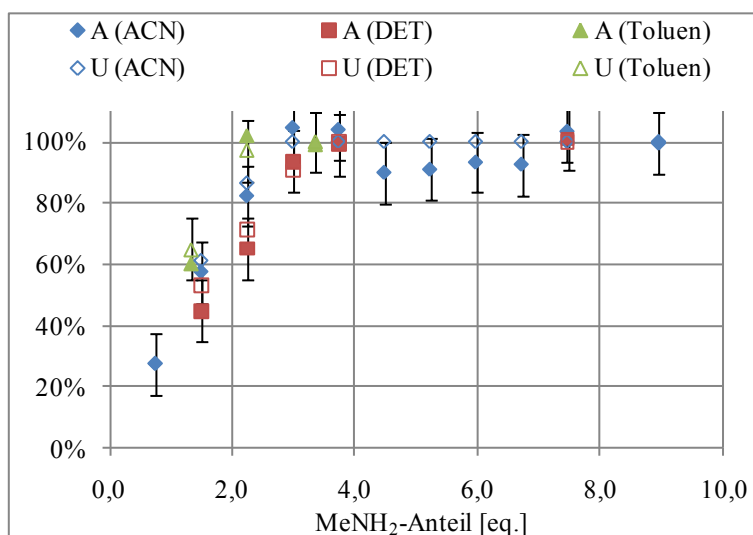
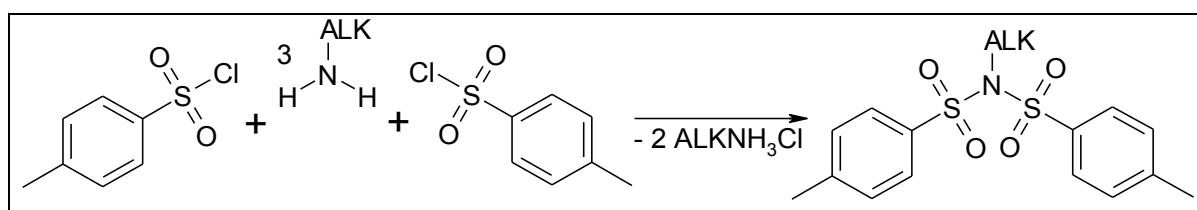


Abbildung 19: Abhängigkeit der Ausbeute an *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (A, TsNHMe) und des Umsatzes an *p*-Toluensulfonylchlorid (U, TsCl) in der Aminolyse vom Verhältnis an Methylamin (40 % aq.) zu TsCl bei 0,5 mol l⁻¹ TsCl in ACN (nur organische Phase), Diethylether und Toluol (ohne Temperierung, t ≈ 10 min.).

Nebenproduktbildung durch Überschuss bzw. Unterschuss des Alkylamins: Bildung von *N*-Alkyl-bis(*N*-*p*-toluensulfon)-amin

Die Hinsberg-Trennung [119; 120], die einen analogen Aminolysevorgang nutzt, um primäre, sekundäre und tertiäre Amine analytisch zu bestimmen, kann nicht zur quantitativen Bestimmung des Sulfonsäureamids genutzt werden - weil Nebenproduktbildung festgestellt wurde. Durch die Variation des Überschusses an Alkylamin konnte überprüft werden, ob eine Reaktion (Schema 16) von 2 eq. TsCl mit 3 eq. Alkylamin (bzw. mit 1 eq. Alkylamin, falls die entstehenden 2 eq. Salzsäure anderweitig gebunden werden) eintrat.

Die Untersuchungen ergaben, dass auch bei Verwendung von ≤ 2 eq. Alkylamin nur unvollständiger Umsatz des TsCl stattfand und dementsprechend auch geringere Ausbeute an TsNHAlk erhalten wurden (entsprechend ca. 0,5fach der Aminmenge, Selektivität > 99 %) und bei ≥ 3 eq. Alkylamin keine veränderte Produktbildung (Konzentration, zusätzliche HPLC-Signale) beobachtet wurde.



Schema 16: Potentielle Bildung des Nebenproduktes *N*-Alkyl-bis(*N*-*p*-toluensulfon)-amin bei der Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylamin, durch veränderten Überschuss bzw. Unterschuss des Alkylamins.

Lösungsmittel des Alkylamins

Methylamin in einem organischen Lösungsmittel gelöst einzusetzen, zeigte keinen Vorteil, da die eingesetzte wässrige Methylaminlösung mit einem Massenanteil von 40 % genügend Löslichkeit für gebildete Salze bereitstellte. Da die kommerziell erhältliche Methylaminlösung für die Aminolyse auch in Hinblick auf die Prozessführung mit μ RT keine Einschränkungen oder Besonderheiten aufzeigte, waren keine weiteren Modifikationen (z. B. Verdünnung) nötig.

Für den Einsatz von 1-Propylamin dagegen musste zunächst eine geeignete Einsatzform durch Verdünnung mit Wasser gefunden werden, da sich mit reinem 1-Propylamin direkt Niederschläge aus 1-Propylaminhydrochlorid bildeten. Die Einflüsse durch unterschiedliche Verdünnung von 1-Propylamin wirkten sich besonders auf das Phasenverhalten aus und wurden daher dort erläutert (siehe Kapitel 4.1.1.3). Zusammengefasst: Um das Auftreten von Niederschlägen zu vermeiden, eigneten sich Lösungen mit Massenanteilen von ≤ 80 %. Ein zweiphasiges System bildete sich im Falle des 1-Propylamins jedoch erst durch die Neutralisation mit Salzsäure.

4.1.1.6 Temperaturmessungen

Die Aminolyse wurde unter unterschiedlichen Bedingungen (Anteil Methylamin, Lösungsmittel und TsCl-Konzentration) mit Temperaturüberwachung ohne aktive Temperierung (kühlen oder heizen) durchgeführt. Hieraus resultierten zahlreiche Temperaturaufzeichnungen mit vergleichbarem Verlauf, wie beispielhaft in Abbildung 20 gezeigt. Unmittelbar mit (Stoß-) Zugabe des Methylamins erfolgte rapides Aufheizen der Lösung (innerhalb von < 5 s; Ausleserate Sensor 0,8 s), direkt gefolgt von einer exponentiell verlaufenden Abkühlungsphase (innerhalb von 15 min). Die Temperaturdiagramme wurden auf Basis ihrer maximalen Temperaturdifferenzen (ΔT_1) zwischen der Ausgangstemperatur (22 - 25 °C) und der höchsten Temperatur des ersten rapiden Anstiegs ausgewertet. Der zweite Temperaturanstieg resultierte aus der nachfolgenden Neutralisation mit HCl und wurde ebenfalls anhand der Differenz des Spitzenwertes zur Ausgangstemperatur (ΔT_2) ausgewertet.

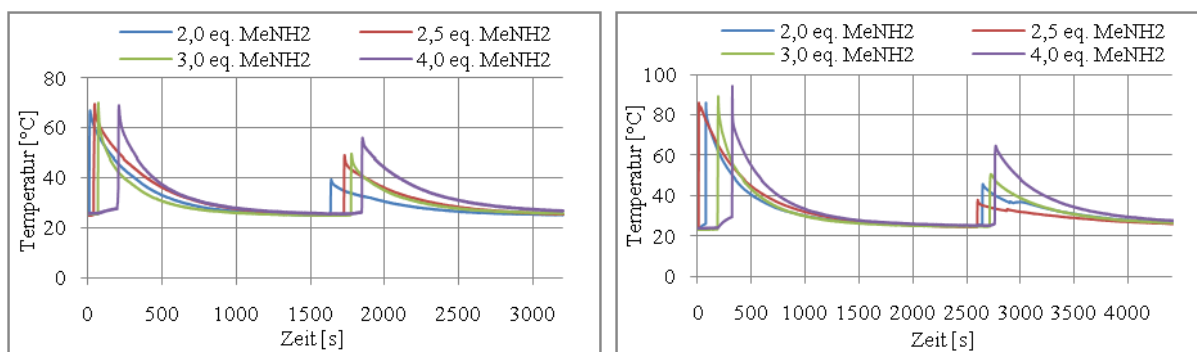


Abbildung 20: Beispiele für Temperaturprofile der diskontinuierlichen Aminolyse bei unterschiedlichen Verhältnissen an Methylamin zu *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit anschließender Salzsäure-Zugabe (links: 1 mol l⁻¹ TsCl in Carbitol; rechts: 3 mol l⁻¹ TsCl in Dioxan). Die Stoßzugabe des Methylamins verursachte den ersten rapiden Temperaturanstieg und die Salzsäure-Zugabe den zweiten Temperaturanstieg.

Die ΔT_1 -Werte aus den Temperaturdiagrammen der Aminolyse in unterschiedlichen Lösungsmitteln lagen bei vergleichbaren Bedingungen in einer Schar zusammen (Abbildung 21). Getestet wurden 0,5 und 1,0 mol l⁻¹ TsCl in ACN, THF, Dioxan, Carbitol und Ethanol bei ansteigender Menge an Methylamin (1 - 5 eq.). Bei 0,5 mol l⁻¹ lagen die meisten Werte zwischen 20 und 28 °C und bei 1,0 mol l⁻¹ zwischen 35-45 °C.

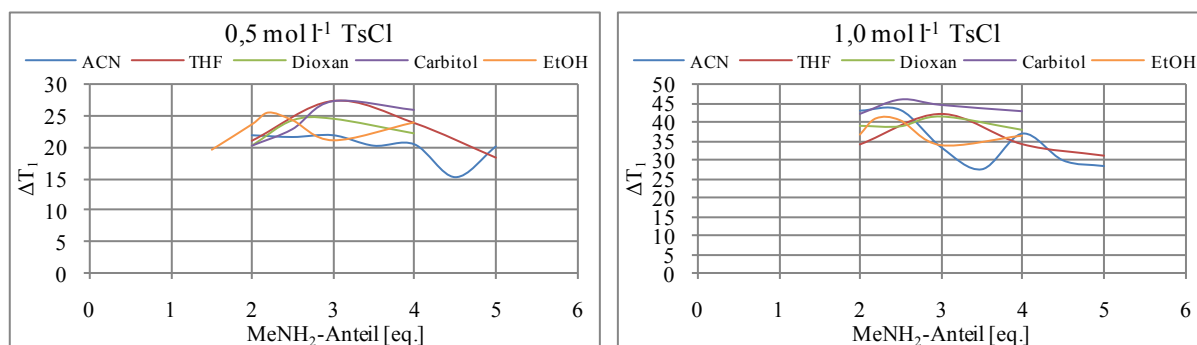


Abbildung 21: ΔT_1 -Werte aus den Temperaturmessungen der Aminolyse in unterschiedlichen Lösungsmitteln bei 0,5 und 1 mol l⁻¹ *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl).

Vergleiche der ΔT_1 -Werte bei 3,0 mol l⁻¹ an TsCl in ACN, THF und Dioxan sowie bei 2,5 mol l⁻¹ in Carbitol (ohne Abbildung) zeigten untereinander wenig Ähnlichkeit; in ACN und THF waren jedoch kleinere Unterschiede zu verzeichnen. Bei 5,0 mol l⁻¹ TsCl lagen die ΔT_1 -Werte bei den untersuchten Lösungsmitteln ACN, THF und Dioxan wieder nah beieinander (ohne Abbildung).

Die experimentellen Beobachtungen zeigten allerdings, dass ab 2,5 mol l⁻¹ an TsCl die Stoßzugaben im organischen Lösungsmittel zu heftigen Reaktionsverläufen, die sich in

Spritzen und schlagartigem Verdampfen bzw. Sieden der Lösung äußerten, führten. Der Siedepunkt der Lösung begrenzte dann den Temperaturanstieg.

Die Konzentration an TsCl im organischen Lösungsmittel (ACN in Abbildung 22) war eindeutig mit dem ΔT_1 verbunden. Mit steigender Konzentration von 0,5 bis 3 mol l⁻¹ erhöhte sich das ΔT_1 gleichmäßig. Zwischen den ΔT_1 -Werten von 3 und 4 mol l⁻¹ sanken die Werte wieder leicht. Diese Resultate stimmten mit den bei hoher Konzentration an TsCl (> 2,5 mol l⁻¹) gemachten Beobachtungen überein - Sieden des Lösungsmittels oder Spritzen der Lösung bei der Zugabe. Die maximal gemessenen Temperaturen bei diesen Konzentrationen an TsCl lagen im Allgemeinen nur 5-10 °C unter dem Siedepunkt des Lösungsmittels (Messpunkt des Sensors 0,5 cm über dem Boden).

Die Abnahme zwischen den ΔT_1 -Werten von 3 zu 4 mol l⁻¹ TsCl konnte nicht mit der Aufnahme der Energie zum Wechsel des Aggregatzustandes (Verlust durch Verdampfungswärme) begründet werden. Eine mögliche Begründung wird in der Niederschlagsbildung > 3 mol l⁻¹ gesehen. Es sind aber auch Änderungen der Wärmekapazität, der Wärmeübergangskoeffizienten oder der Solvationswärmen in Betracht zu ziehen. Die Auswertung anhand der Temperaturänderungen erfolgte unter der Annahme, dass die Reaktionen stets gleich schnell ablaufen und abklingen. Andernfalls wäre für die Auswertung die Wärmemenge heranzuziehen, die der Fläche unter der Temperaturkurve proportional wäre.

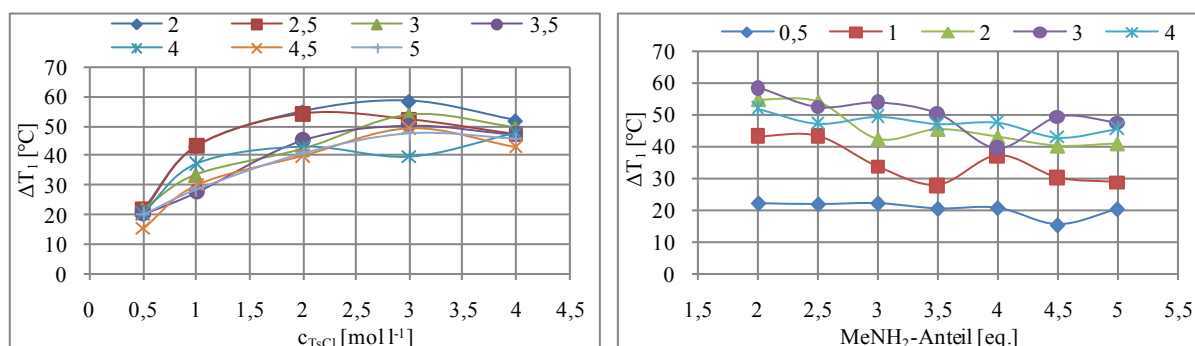


Abbildung 22: Temperaturänderung ΔT_1 der Aminolyse; links: Konzentration an *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) in ACN (konstantes Verhältnis an Methylamin zu TsCl (2 - 5 eq.)); rechts: Verhältnis an Methylamin zu TsCl (konstante Konzentration an TsCl in ACN (0,5 - 4 mol l⁻¹)).

Wurden die ΔT_1 -Werte mit der verwendeten Menge an Methylamin in Zusammenhang gebracht, zeigte sich ein komplexeres Bild (Abbildung 22 rechts). Die Unterschiede in den

ΔT_1 -Werten waren für eine TsCl-Konzentration, insbesondere bei 3 und 4 mol l⁻¹, insgesamt geringer, wiesen aber deutliche Schwankungen auf. Ein leicht abnehmender Trend mit Erhöhung der Menge an Methylamin deutete sich beim Vergleich aller Kurven dennoch an. Neben der Reaktionswärme der Reaktion von TsCl zu TsNHMe (und Methylaminhydrochlorid) wurden den Mischungsenthalpien der Komponenten Beiträge auf die ΔT_1 -Werte zugesprochen.

Die Schwankungen von > 5 °C und die Ausreißer waren nicht sortentypisch, weshalb experimentelle Einflüsse als ursächlich angesehen wurden.

Diese Ergebnisse unterstrichen den äußerst schnellen Reaktionsverlauf und wiesen ohne aufwendige Ermittlung der exakten Reaktionswärme, z. B. durch kalorimetrische Messungen auf einen stark exothermen Charakter der Reaktion (ΔT_1 bis zu 59 °C) hin. Diese Messungen zusammen mit den experimentellen Beobachtungen, dass bei Konzentrationen an TsCl > 2,5 mol l⁻¹ schlagartig Sieden der Lösung einsetzt, ließen erkennen, dass bei der kontinuierlichen Durchführung eine Kühlung vorteilhaft erscheint.

Die anschließende Zugabe an Salzsäure (nach $t_1 > 15$ min) wurde ebenfalls mittels Temperaturlaufzeichnung verfolgt. Allgemein wurde ein weiterer auf die Bildung von Methylaminhydrochlorid mit nicht verbrauchtem Methylamin zurückzuführender rapider Temperaturanstieg verzeichnet (zweiter Anstieg in Abbildung 20).

Die Auswertung dieser Temperaturdifferenz (ΔT_2) erfolgte wiederum in Abhängigkeit von der Konzentration bei jeweils konstantem Verhältnis TsCl zu Methylamin. Die Kurvenverläufe (Abbildung 23 links) zeigten einen erkennbaren Trend zu höheren ΔT_2 bei zunehmender Konzentration an TsCl. Die Werte von 4 mol l⁻¹ lagen teils geringer als bei 3 mol l⁻¹. Die maximalen Werte von ΔT_2 lagen wieder bei ca. 60 °C und reichten damit ebenfalls in den Bereich des Siedepunktes vom Lösungsmittel (Steigerung von Raumtemperatur aus). Wurde die Auswertung unter Betrachtung der Variation des Überschusses an Methylamin bei konstanter Konzentration an TsCl durchgeführt (Abbildung 23 rechts), waren wiederum Schwankungen in den Kurven zu erkennen, aber grundsätzlich konnte ein Anstieg verzeichnet werden. Die Korrelation beider Variationen (Konzentration an TsCl und Menge an Methylamin zu ΔT_2) zeigte, dass ein Kamm bei 3 mol l⁻¹ und 4 - 5 eq. Amin entsteht.

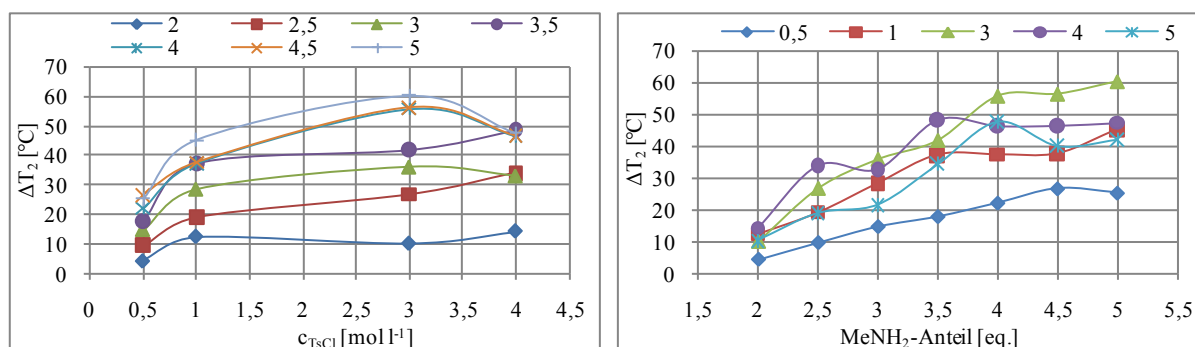
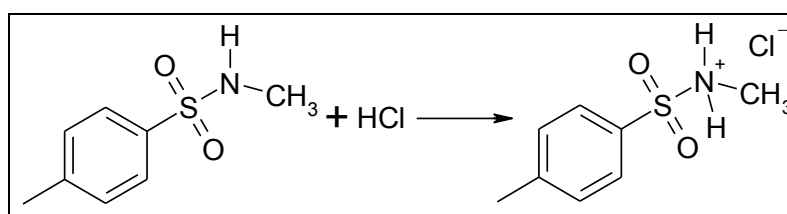


Abbildung 23: Temperaturänderung ΔT_2 der Neutralisation mit Salzsäure nach der Aminolyse; links: Konzentration an *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) in ACN (konstantes Verhältnis von Methylamin zu TsCl (2 - 5 eq.)); rechts: Verhältnis von Methylamin zu TsCl (konstante Konzentration an TsCl in ACN (0,5 - 5 mol l⁻¹)).

Bei der Verwendung von 2 eq. Methylamin zu TsCl war von vollständigem Verbrauch des Methylamins auszugehen, dennoch war mit der Salzsäure-Zugabe ein Temperaturanstieg (Wärmeentwicklung) zu verzeichnen. Würden keine weiteren Effekte eine Rolle spielen, hätte ein Anstieg der ΔT_2 -Werte erst ab der idealen Menge an Methylamin (zwischen 2 und 3 eq.) einsetzen sollen, da erst danach unverbrauchtes Methylamin für die exotherme Hydrochlorid-Bildung zurückbleiben sollte und mit weiterer Erhöhung diese Menge ansteigt.

Als weitere Effekte müssen die generelle Wärmeentwicklung beim Verdünnen von Salzsäure (Mischungsenthalpie) und möglicherweise die Reaktion von Salzsäure mit dem Produkt (Schema 17) in Betracht gezogen werden. Letzteres wurde aber weitgehend ausgeschlossen, da das freie Elektronenpaar am Amidstickstoff unter Delokalisation zur Mesomeriestabilisierung der Sulfonsäuregruppe beiträgt und keine Hinweise (Produktspektrum und -verteilung in den Phasen nach der HPLC-Analyse) auf eine entsprechende Produktbildung gefunden wurden.



Schema 17: Mögliche Protonierung von *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid durch Säure (beispielsweise Salzsäure).

Temperaturaufzeichnungen bei Aminolysen mit 1-Propylamin wurden nicht durchgeführt, subjektiv waren aber keine Unterschiede in der Wärmeentwicklung und dessen Geschwindigkeit festzustellen.

Insgesamt zeigten die Messungen und Auswertungen der Temperaturänderungen (ΔT_1 , ΔT_2), dass in der Aminolyse als auch großteils in der Neutralisation mit Salzsäure hohe Wärmemengen in kurzer Zeit entstanden, die abtransportiert werden mussten. Damit die einfache Reaktionsführung auch für größere Mengen noch beherrscht werden kann erscheinen die Vorteile der μ RT [121], insbesondere hoher und effizienter Wärme- und Stofftransport als ideal bzw. sogar essentiell.

4.1.1.7 Chemische Bewertung der Aminolyse

Quantitative Ausbeuten und Umsätze konnten weitgehend unabhängig von den experimentellen Bedingungen erhalten werden. Eine wichtige Ausnahme bildete die Tatsache, dass genügend Alkylamin ($> 2,5$ eq.) vorhanden sein musste, um TsCl vollständig umzusetzen. Die Bildung von Niederschlägen wurde verhindert, indem mit dem Alkylamin genügend Wasser zugeführt und $< 3 \text{ mol l}^{-1}$ TsCl in Lösungsmittel THF oder ACN eingesetzt wurde.

Mit den HPLC-Analysen konnten keine zusätzlichen Produkte verzeichnet werden, somit wurde einer Selektivität von nahezu 100 % angenommen.

Zur Erzielung hoher Produktreinheit und -qualität konnte die beobachtete Phasentrennung (organisches Lösungsmittel ACN oder THF) ausgenutzt werden. Die Phasenuntersuchungen zeigten, dass das Produkt weitgehend separiert wurde, ohne dass Verunreinigungen (Salze oder Säure) auftraten. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von TsNHPr nach Isolierung aus der organischen Phase zeigten ebenfalls, dass ohne aufwendige Aufarbeitung eine hohe Produktreinheit erzielt wurde (Abbildung 24).

Die verwendete Synthesemethode und deren Effizienz können daher aus dem chemischen Blickwinkel als weitgehend optimal angesehen werden.

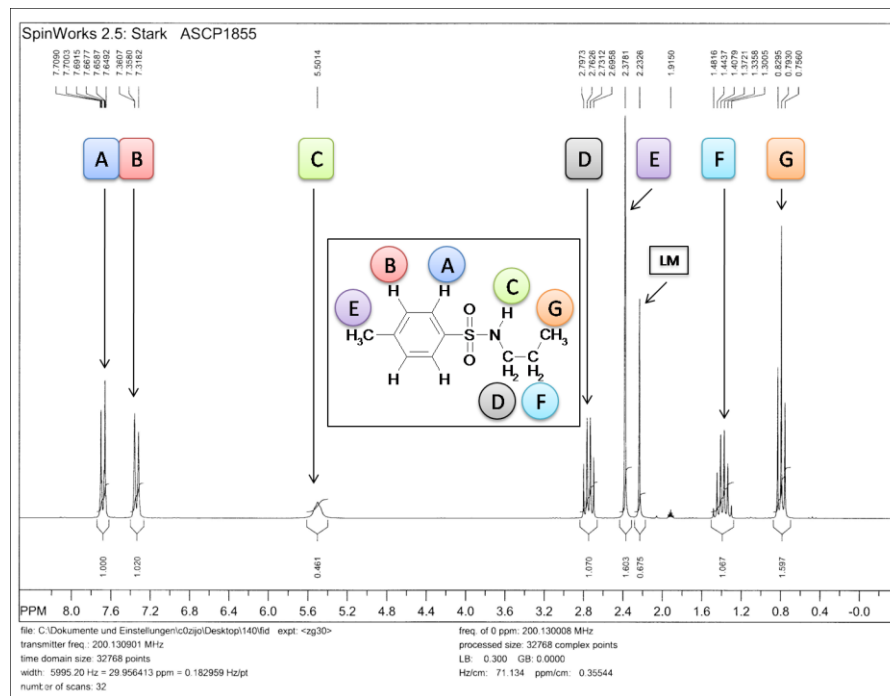


Abbildung 24: ¹H-NMR-Spektrum von *N*-Propyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHPr) aus der Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit 1-Propylamin nach einfacher Isolation aus der organischen Phase, durch Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer.

4.1.1.8 Bewertung der Aminolyse mit EATOS

Für eine grundlegende ökologische Bewertung der Aminolyse wurden beispielhafte diskontinuierliche Synthesen mit EATOS [98] analysiert und verglichen. Ein Vergleichsaspekt waren die Aminolysen in den unterschiedlichen getesteten Lösungsmitteln, bei den jeweils höchstmöglichen Konzentrationen an TsCl, ohne dass Niederschläge auftraten (detaillierte Bedingungen siehe Anhang). Die durch EATOS aus Sicht der Nachhaltigkeit gefundenen optimalen Lösungsmittel waren ACN und THF (Abbildung 25.). Negative ökologische Einflüsse sind im Vergleich zur Verwendung von beispielsweise Ethanol weitaus größer, aber die hohen erreichbaren Konzentrationen verbesserten die Beurteilung zugunsten von ACN und THF.

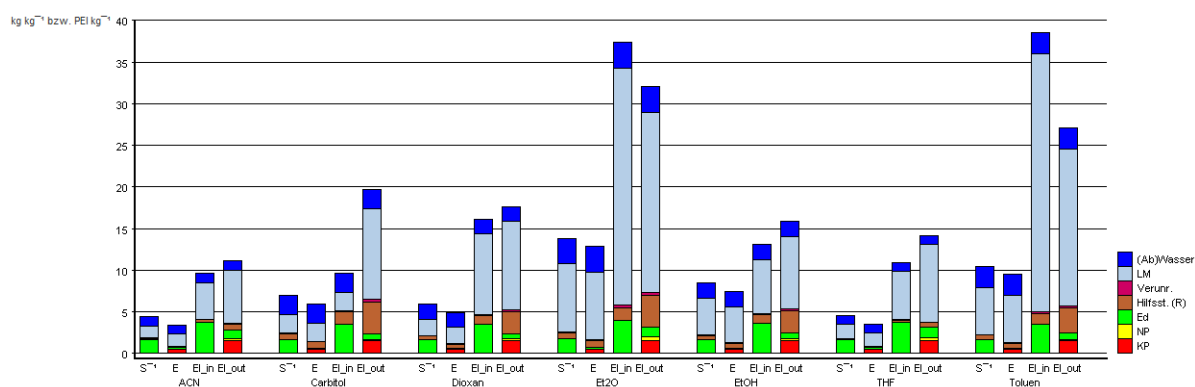


Abbildung 25: EATOS-Bewertung [98] von diskontinuierlichen Aminolysen von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin in verschiedenen Lösungsmitteln bei den jeweiligen höchstmöglichen Konzentration an TsCl bei der keine Niederschläge auftraten (S^{-1} : Massenindex, E: Umweltfaktor, EI_in: gewichteter Massenindex und EI_out: gewichteter Umweltfaktor, Bedingungen im Anhang).

Die Bewertungen der Aminolysen von TsCl mit Methylamin und 1-Propylamin mit EATOS zeigten grundsätzlich vergleichbare Ergebnisse (Abbildung 26, Bedingungen im Anhang), wobei bei 1-Propylamin meistens leicht erhöhte gewichtete Faktoren erhalten wurden. Die zusätzliche Abhängigkeit von den experimentell unterschiedlichen Ausbeuten führte aber auch zu Ausnahmen, in denen die Aminolyse mit 1-Propylamin sich minimal besser darstellte.

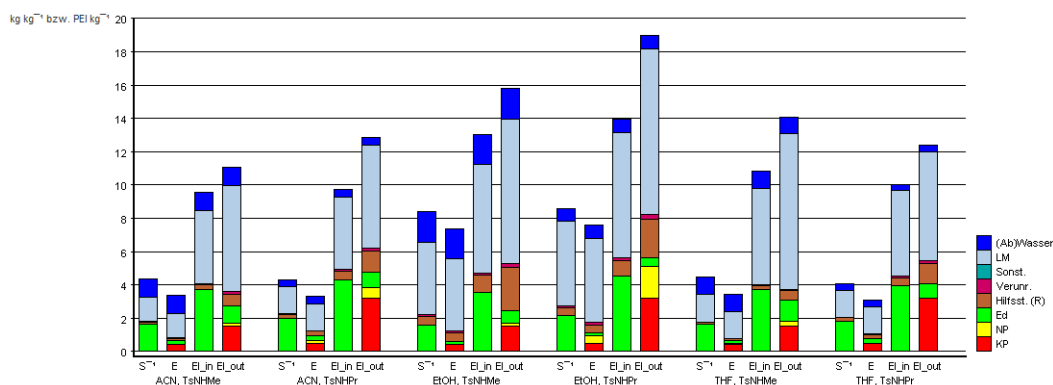


Abbildung 26: EATOS-Bewertung [98] von diskontinuierlichen Aminolysen von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin und 1-Propylamin in den Lösungsmitteln ACN, Ethanol, und THF (S^{-1} : Massenindex, E: Umweltfaktor, EI_in: gewichteter Massenindex und EI_out: gewichteter Umweltfaktor, Bedingungen im Anhang).

Die Bewertung der diskontinuierlichen Synthese im Vergleich zu Literatursynthesen [115; 117; 122] mit EATOS (Abbildung 27) zeigte in den meisten Fällen deutliche Einsparungen und ökologische Verbesserungen: Zum einen konnte bei höheren Konzentrationen gearbeitet werden (bis zu 3 mol l^{-1} gegenüber $< 1 \text{ mol l}^{-1}$ in Literaturansätzen), zum anderen wurde auf

die Hilfsbase Pyridin verzichtet, die ökologisch bedenklich ist. Die ursprüngliche und älteste Synthesemethode [114] stellte sich in der Bewertung mit EATOS, aufgrund der Tolerierung von Niederschlägen (teils auch in den anderen Literatursynthesen) und damit der Möglichkeit, auf generell ökologisch nachteilige organische Lösungsmittel zu verzichten, als ökologischer dar. Die Anwendbarkeit als kontinuierlicher Prozess, insbesondere mit der μ RT, ist damit weitgehend ausgeschlossen. Die entwickelte Synthesemethode, die speziell für die kontinuierliche Anwendung konzipiert war, bleibt daher ökologisch vorteilhaft, insbesondere bei Verwendung von THF als Lösungsmittel, sowie den höchsten verwendbaren Konzentrationen von 3 mol l^{-1} im organischen Lösungsmittel für TsCl. Die konkreten Versuchsbeschreibungen der Literatursynthesen auf denen der Vergleich basiert finden sich im Anhang.

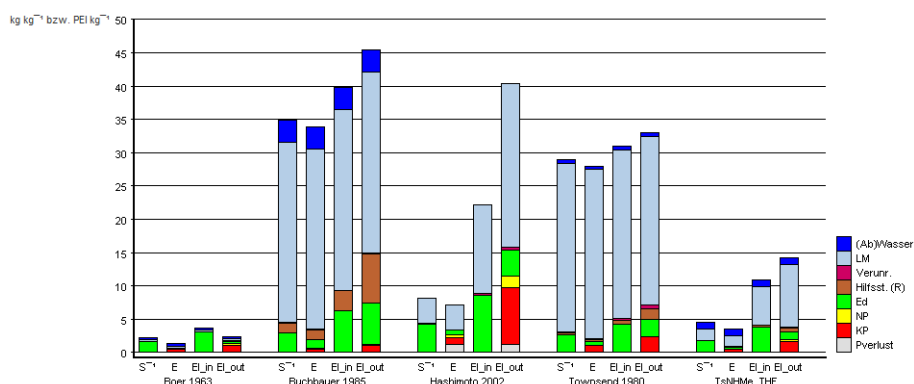


Abbildung 27: EATOS-Bewertung [98] der favorisierten Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin in THF (rechts) zu vier ausgewählten Literatursynthesen gegenübergestellt (von links nach rechts [114; 117; 122; 115], S⁻¹: Massenindex, E: Umweltfaktor, EI_in: gewichteter Massenindex und EI_out: gewichteter Umweltfaktor).

Die Auswertung mit EATOS ermöglichte zusätzlich die Erstellung eines Kostenindex (Abbildung 28), der die Wirtschaftlichkeit einer Synthese widerspiegelt. Die Aminolyse von TsCl in THF (3 mol l^{-1}) stellte sich in dieser Bewertung dabei als ökonomischste Methode für die Verwendung von Methylamin als auch für 1-Propylamin, dar. Im Vergleich zu vier ausgewählten Literaturmethoden (Abbildung 29) besaß diese Synthesevariante zwar den vierthöchsten Kostenindex (ca. 130 € kg^{-1}), liegt aber nur wenig (ca. 20 € kg^{-1}) über der nächstniederen Vergleichsmethode [115]. Ebenso wie bei der ökologischen Bewertung besaß die ursprüngliche Methode [114] den geringsten Kostenindex (ca. 65 € kg^{-1}). Die Methode mit dem höchsten Kostenindex (ca. 240 € kg^{-1}) lag dagegen weit über der Synthesevariante in THF. Ebenso wie für die ökologische Bewertung wurden Vorteile durch die Anwendbarkeit

der kontinuierlichen Durchführung gegenüber den Literaturmethoden nicht einbezogen. Material-, Energie- und Personalkosten sind z. B. grundsätzlich nicht enthalten und auch die Aufarbeitung wurde vollständig vernachlässigt, die sich insbesondere durch die flüssig-flüssig Phasentrennung gegenüber den Literaturmethoden vorteilhaft darstellte.

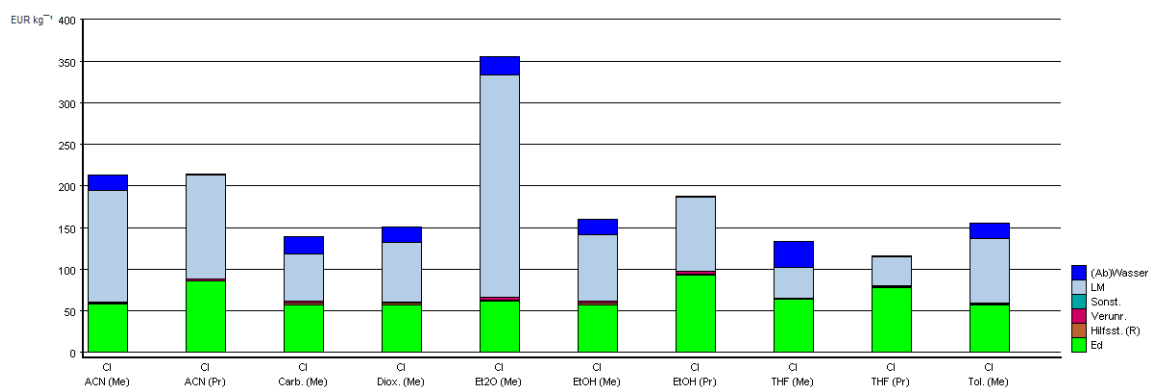


Abbildung 28: Kostenindex CI der EATOS-Bewertung [98] von diskontinuierlichen Aminolyse von p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin und Propylamin in verschiedenen Lösungsmitteln bei der jeweiligen höchstmöglichen Konzentration an TsCl bei der kein Niederschlag auftrat.

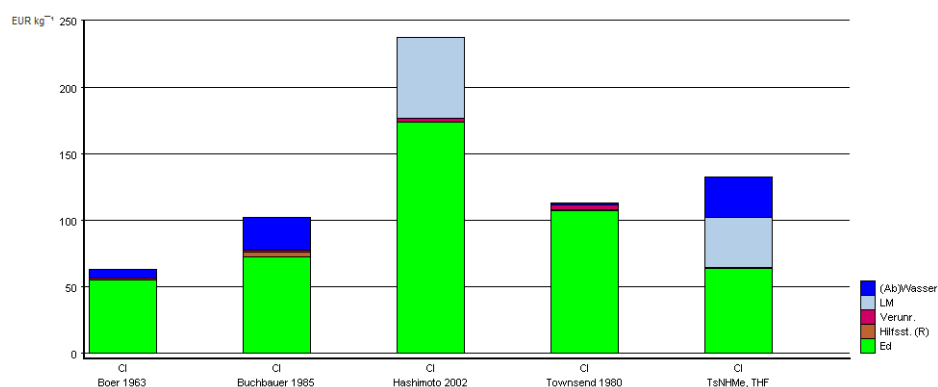


Abbildung 29: Kostenindex CI der EATOS-Bewertung [98] der Aminolyse von p-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin in THF zu vier ausgewählten Literatursynthesen gegenübergestellt (von links nach rechts [114; 117; 122; 115]).

4.1.2 Kontinuierliche Aminolyse mit μ RT

Die Reaktionsparameter, die in den Voruntersuchungen beschrieben worden sind, wurden in weiten Bereichen auch für die kontinuierliche Prozessführung mit μ RT innerhalb der Grenzbedingungen in denen keine Feststoffe im Reaktionssystem auftraten, untersucht.

Die ausführlichsten Untersuchungen fanden innerhalb der als optimal (für die Übertragung) und außerdem effizient angesehenen Bedingungen, die in den diskontinuierlichen Versuchen gefunden wurden, statt. Diese Bedingungen umfassen:

- Konzentrationen an TsCl von 2,5 - 3,0 mol l⁻¹ in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie ACN oder THF;
- Anteil des Alkylamins zwischen 2,5 und 3,0 eq. im Bezug auf TsCl und
- Einsatz des Alkylamins als wässrige Lösung (Methylamin 40 %, 1-Propylamin 80 %), um eine ausreichende Löslichkeit für die sich bildenden Salze bereitzustellen.

Dem gewählten Reaktor wurden das im organischen Lösungsmittel gelöste TsCl und die wässrige Alkylaminlösung zugeführt. In einer ersten Reaktions- bzw. Mischstrecke erfolgte daraus die Bildung des TsNHAlk. Durch Zuführung von Salzsäure (25 - 37 %) im Anschluss war der Abbruch der Reaktion durch die Neutralisation von überschüssigem Amin (Bildung von Aminhydrochlorid) abgesichert. Nach Passieren der zweiten Reaktions- bzw. Mischstrecke gelangte die gesamte Lösung in einen Sammelbehälter bzw. Phasenseparator.

4.1.2.1 Apparative Konfigurationen

Mit den verwendeten Reaktoren (Stegmischer, T-, Y-Stücke) wurden verschiedene Konfigurationen erzeugt. Die drei Basiskonfigurationen waren:

- A. die ausschließliche Nutzung des Stegmischers (Abbildung 30 rechts),
- B. die Kombination des Stegmischers mit anschließendem T-Stücke als Reaktor (Abbildung 30 links) und
- C. die ausschließliche Nutzung der T-Stücke als Reaktoren (Abbildung 31).

Innerhalb dieser Konfigurationen wurden auch die Reaktions-, Misch- bzw. Verweilzeitstrecken (Begriffsunterscheidung siehe Tabelle 6) durch Nutzung von unterschiedlichen Schlauchlängen (25 - 104 cm) variiert.

Tabelle 6: Begriffsunterscheidung zur Reaktions-, Misch- und Verweilzeitstrecke.

Reaktionsstrecke*	Mischstrecke und Verweilzeitstrecke zusammen
Mischstrecke*	Abschnitt, in dem die Vermischung der Reaktanden stattfand
Verweilzeitstrecke*	Schläuche im Anschluss an die Reaktoren oder zutreffender: Mischstrecke, die keine statischen Mischelemente enthielt

*) Mischstrecke im Stegmischer ist der Reaktorkanal mit den eingebauten statischen Mischelementen. Bei den T-Stücken als Reaktoren kann hingegen nur ein Einlaufbereich in die Schläuche, der vom Volumenstrom abhängig war, als Mischstrecke aufgefasst werden. Eine Unterscheidung zur Verweilzeitstrecke ist dort nicht möglich, da der Übergang nicht klar abgegrenzt werden konnte.

Die Konfigurationen wurden mit Temperatur- und Drucksensoren ausgestattet. Der Einbau von Drucksensoren richtete sich in erster Linie nach deren chemischer Beständigkeit, die weitgehend auf wässrige Lösungen und folglich auf die Zuführungsleitungen der Amin- und Salzsäure-Lösung begrenzt war. Dadurch standen die Druckverhältnisse im gesamten System unter ausreichender Kontrolle.

Platzierung der Temperatursensoren:

- Im Falle der ausschließlichen Verwendung von T-Stücken als Reaktoren (Konfig. C) wurde der erste Sensor unmittelbar angefügt, also am Beginn der ersten Reaktionsstrecke. Die Messung erfolgte dadurch so direkt wie möglich am Vermischungsort von TsCl mit dem Amin, um die initiale Reaktionstemperatur zu erhalten. Die weiteren Sensoren wurden am Ende der ersten Reaktionsstrecke sowie teilweise in der Mitte eingebracht. Um Korrelationen der Salzsäure-Zufuhr mit der Temperatur zu erhalten, wurde ein weiterer Sensor unmittelbar an das Reaktor-T-Stück am Beginn der zweiten Reaktionsstrecke angefügt. Der letzte Sensor befand sich im Endbereich der zweiten Reaktionsstrecke.
- Bei Verwendung der Stegmischers (Konfig. A und B) konnte die Temperaturmessung erst mit Austritt der Reaktionslösung aus dem Reaktor erfolgen. Dabei mussten wieder zwei Alternativen unterschieden werden:
 - Erfolgte die Zuführung der Salzsäure am zusätzlichen Eingang des Reaktors (alleinige Nutzung des Stegmischers, Konfig. A), konnten Temperaturmessungen nur in der zweiten Reaktionsstrecke, nicht direkt an deren Beginn durchgeführt werden. Ein weiterer Messpunkt lag im Endbereich der zweiten Reaktionsstrecke.
 - Wurde Salzsäure erst im Anschluss an eine dem Reaktor folgende Verweilzeitstrecke zugegeben (Konfig. B), lagen Messpunkte in der ersten Reaktionsstrecke, aber wieder nicht direkt an ihrem Beginn. Weitere Sensoren wurden am Ende der ersten Reaktionsstrecke und am Anfang, sowie im Endbereich der zweiten Reaktionsstrecke eingesetzt.

Die unterschiedlichen Basiskonfigurationen sind in den folgenden Abbildung 30 und Abbildung 31 und durch ein allgemeineres Verfahrensfliesschema in Schema 18 grafisch erläutert.

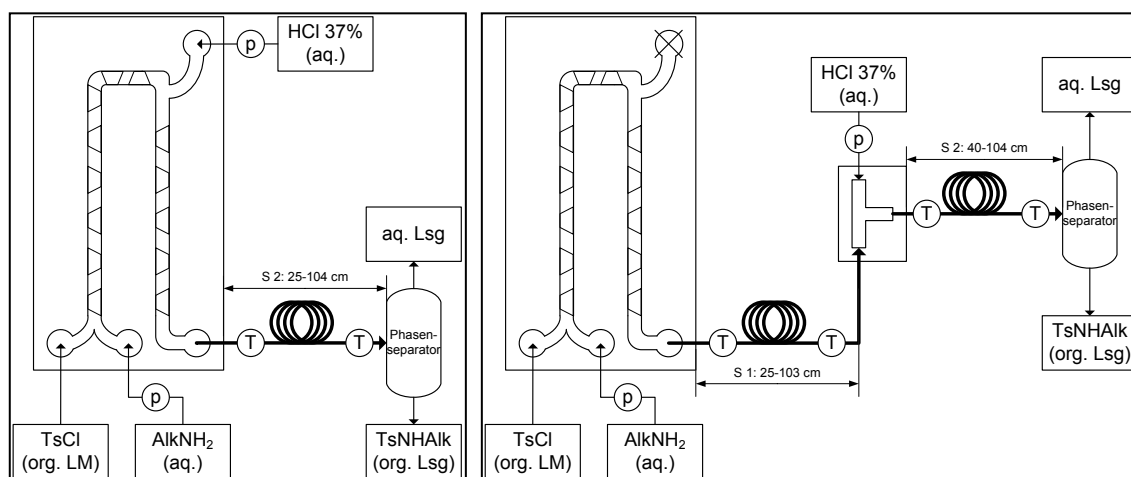


Abbildung 30: links: Konfiguration A für die kontinuierliche Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylaminen, in der ausschließlich der Stegmischer zur Anwendung kam; rechts: Konfiguration B für die kontinuierliche Aminolyse, in der im Anschluss an den Stegmischer ein T-Stück als Reaktor eingesetzt wurde (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).

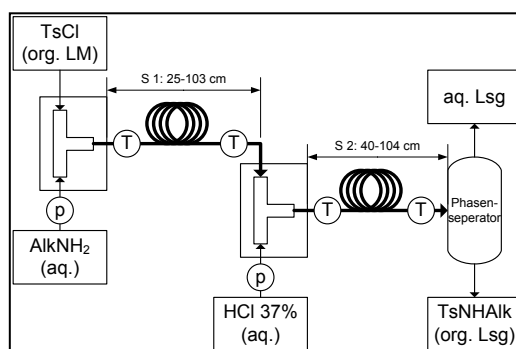


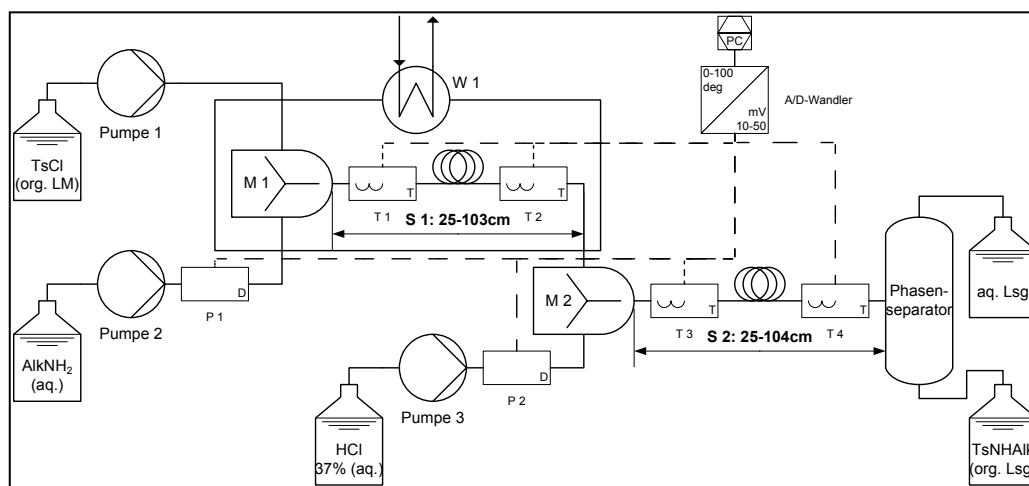
Abbildung 31: Konfiguration C für die kontinuierliche Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylaminen, in der ausschließlich T-Stücke als Reaktoren genutzt wurden (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).

Auswirkungen auf Ausbeute oder Umsatz wurden beim Wechsel zwischen den Konfigurationen nicht beobachtet, aber es waren reaktionstechnische Aspekte, die die Konfiguration mit der ausschließlichen Verwendung von T-Stücken und die Kombination des Stegmischers mit T-Stücken gegenüber der ausschließlichen Nutzung des Stegmischers als besser geeignet zeigten.

Fanden innerhalb des Stegmischers (Konfiguration A) die beiden Reaktionsschritte Aminolyse und Neutralisation statt, erfolgte entsprechend verstärkte Wärmeentwicklung aus der Überlagerung der Exothermie der Reaktionsschritte. Diese Konfiguration besaß aufgrund der fixen Reaktionsstrecke für die Aminolyse, daher den Nachteil, dass für die Aminolyse eine Temperierung nur ungenügend umsetzbar war. Weiterhin war konfigurationsbedingt

dann auch nur eine unpräzise Temperaturverfolgung (im Stegmischer konnten keine Messstellen eingerichtet werden) möglich.

Der Ersatz von T-Stücke durch Y-Stücke als Reaktoren stellte sich als Gleichwertig heraus, weshalb diesbezüglich weitere Untersuchungen entfielen.



Schema 18: Verfahrensfließschema für die kontinuierliche Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Alkylaminen (M 1 oder M 2: Stegmischer oder T-Stücke, p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).

4.1.2.2 Verhältnis von Alkylamin zu TsCl

In mehreren Testreihen wurde das Verhältnis von Methylamin zu TsCl in einem Bereich von 2 bis 5,4 eq. sowie der Volumenstrom verändert. Die Versuchsreihen zeigten im Vergleich zu den diskontinuierlichen Experimenten äquivalente Ergebnisse. Aufgrund der begrenzten Einstell- und Kontrollmöglichkeiten für die Pumpen war der Schwankungsbereich insgesamt größer. Die Ausbeuten und Umsätze lagen bei leichten Überschüssen (> 2,3 eq. an Methylamin zu TsCl) im Mittel bei > 95 %, ohne dass Nebenprodukte gefunden wurden (Selektivität > 99 %). Im Bereich < 2,3 eq. zeigten sich unvollständige Umsätze des TsCl und dementsprechend geringere Mengen an Produkt TsNHMe.

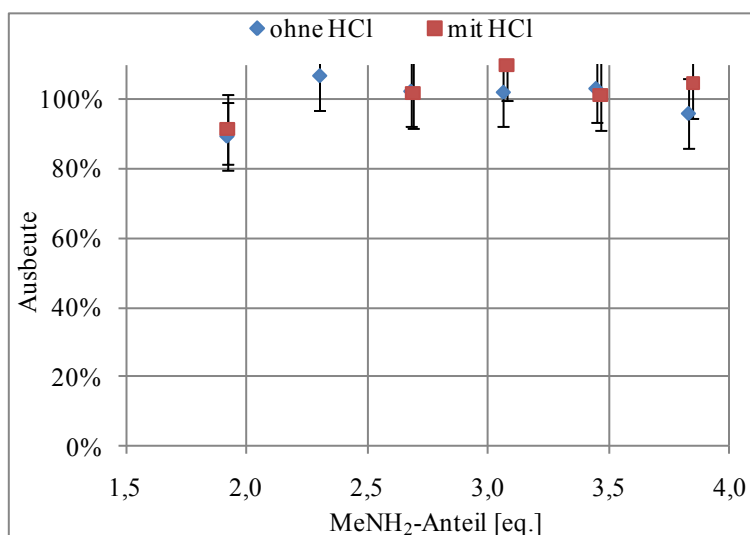


Abbildung 32: Ausbeute an *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHMe) bei der kontinuierlichen Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (3 mol l⁻¹ TsCl in THF) in Abhängigkeit vom Verhältnis von Methylamin zu TsCl (40 % aq., 1,9 - 3,8 eq.) ohne Neutralisation mit Salzsäure (blau, Konfiguration A, S2 87 cm, 90 - 120 ml h⁻¹) und mit Neutralisation mit Salzsäure (rot, Konfiguration B, S1 87 cm, S2 73 cm, 108-150 ml h⁻¹).

4.1.2.3 Lösungsmittel und Konzentration für TsCl

Die gute Eignung von ACN bzw. THF als Lösungsmittel für TsCl wurde in den kontinuierlichen Versuchsreihen bestätigt. Der Einsatz von hohen Konzentrationen an TsCl von bis zu 3 mol l⁻¹ im organischen Lösungsmittel war möglich, ohne dass Niederschlagsbildung auftrat und Komplikationen für den μ -Reaktorbetrieb entstanden. Die Verblockung der Reaktoren (Mikro- bzw. Millikanäle) trat bei Beachtung der gesetzten Grenzbedingungen durchgängig nicht ein. Die resultierenden Reaktionslösungen im Sammelbehälter zeigten in vielen Fällen deutliche Trübungen, Schlieren oder sogar Tröpfchen, weshalb auf eine stabile Emulsionsbildung geschlossen wurde.

Ein weitergehender Erklärungsansatz für die Trübungen ging von lokalen Übersättigungen an den Phasengrenzflächen der Emulsionströpfchen aus. Die dadurch hervorgerufene Partikelbildung war für den μ RT-Prozess unproblematisch, also unterhalb der für die Verblockung kritischen Größe (30 μ m). Die Bildung klarer Phasen war aber durch kurzes Schütteln der aufgefangenen Lösungen und erneutes Abscheiden der Phasen leicht erreichbar. Da insgesamt keine relevanten Unterschiede, vor allem Nachteile, zu den diskontinuierlichen Versuchen und auch zwischen ACN und THF feststellbar waren, wurde auf die Erprobung weiterer Lösungsmittel verzichtet.

4.1.2.4 Phasenverhalten und Phasenuntersuchung

Auch im Phasenverhalten wurden im Vergleich mit den diskontinuierlichen Versuchen keine Unterschiede festgestellt. Mit den ausgewählten Lösungsmitteln ACN oder THF für TsCl entstanden zweiphasige Reaktionslösungen. Bei Verwendung von Methylamin (40 % aq.) war dies bereits vor der Neutralisation mit Salzsäure zu beobachten. Mit 1-Propylamin fand die Ausbildung der zwei Phasen erst nach der Neutralisation mit Salzsäure statt.

In Phasenuntersuchungen der kontinuierlichen Umsetzung von TsCl mit Methylamin (ohne und mit Neutralisation mit Salzsäure) wurden der Chlorid- und Wassergehalt der organischen Phase bestimmt. In Übereinstimmung mit analogen Untersuchungen von diskontinuierlichen Versuchen lagen die gefundenen Chlorid- und Wassermengen in der organischen Phase (Abbildung 33) vor der Neutralisation mit Salzsäure unter 5 %. Es wurde festgestellt, dass mit ansteigendem Verhältnis von Methylamin zu TsCl der Chloridgehalt sank, jedoch der Wassergehalt anstieg. Diese Veränderungen lagen in einem Bereich von nur $\pm 2,5$ % und damit innerhalb des Fehlerbereiches.

Nach der Neutralisation mit Salzsäure wurden erhöhte Mengen an Wasser (bis 9 %) und Chlorid (bis 15 %) in der organischen Phase festgestellt (Abbildung 33), die mit steigendem Verhältnis von Methylamin zu TsCl aber beide stark absanken.

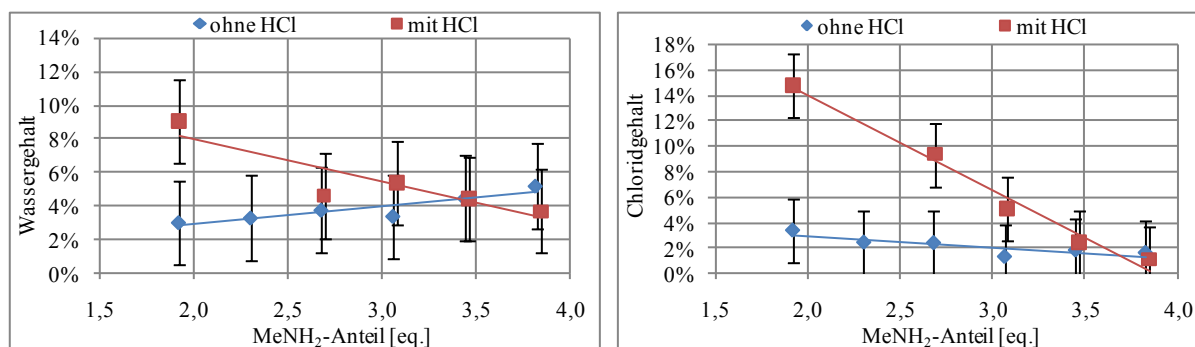


Abbildung 33: Prozentualer Wasser- (links) und Chloridgehalt (rechts) der organischen Phase bei der kontinuierlichen Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin ohne Neutralisation mit Salzsäure (blau) und nach Neutralisation mit Salzsäure (rot) für unterschiedliche Verhältnisse von Methylamin zu TsCl.

Die wässrigen Phasen der kontinuierlichen Versuche enthielten umgekehrt keine oder nur geringe Mengen des Wertprodukts TsNHMe. Die Chlorid- (Abbildung 34) und Wassermengen (Abbildung 35) spiegelten gut die theoretischen Werte wider und zeigten, dass in der wässrigen Phase die Hauptmengen vorliegen.

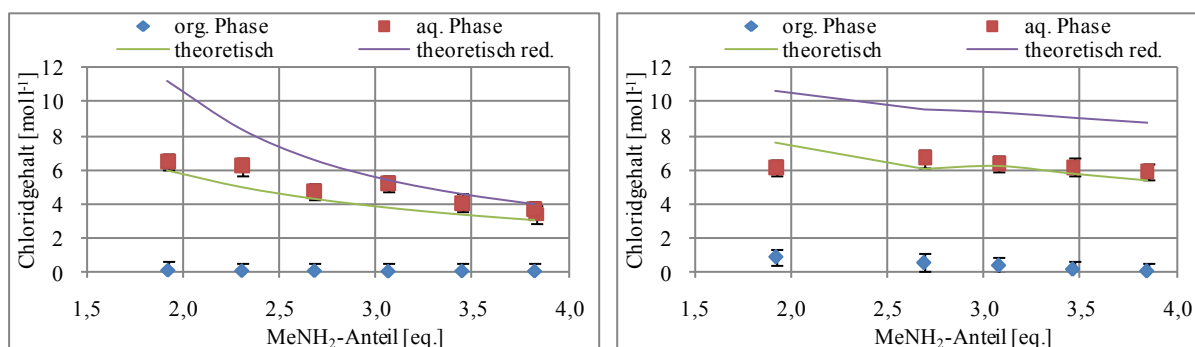


Abbildung 34: Chloridkonzentrationen der organischen (blau) und wässrigen (rot) Phase bei der kontinuierlichen Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin dem theoretischen Gehalt (grün) in der wässrigen Phase gegenübergestellt; links: ohne Neutralisation mit Salzsäure sowie theoretisch bei Verbrauch von 2 eq. Amin (violett); rechts: nach der Neutralisation mit Salzsäure sowie theoretisch bei vollständigem Verbrauch von Amin (violett).

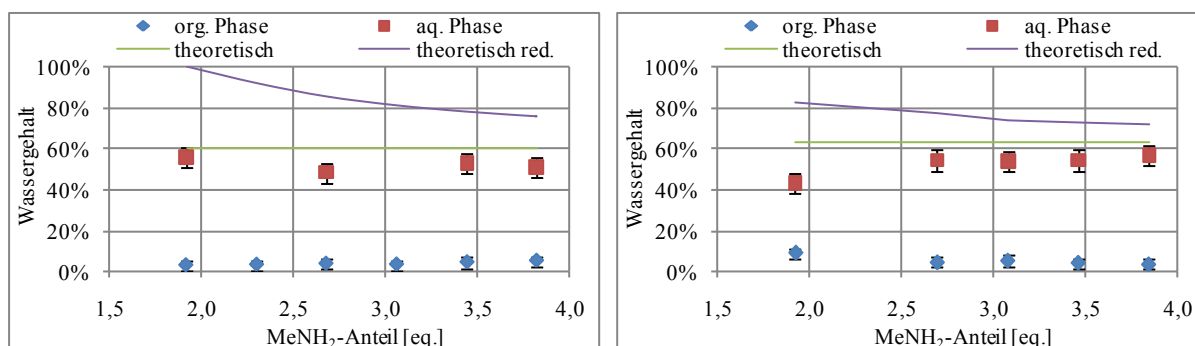


Abbildung 35: Prozentualer Wassergehalt der organischen (blau) und wässrigen (rot) Phase bei der kontinuierlichen Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin dem theoretischen Gehalt (grün) in der wässrigen Phase gegenübergestellt; links: ohne Neutralisation mit Salzsäure sowie theoretisch bei Verbrauch von 2 eq. Amin (violett); rechts: nach der Neutralisation mit Salzsäure sowie theoretisch bei vollständigem Verbrauch von Amin (violett).

Die Phasenverhältnisse ($V_{\text{aq.Phase}} V_{\text{Ges}}^{-1}$) entsprachen innerhalb der gewählten Parameter den zugeführten Volumen an organischen und wässrigen Lösungen. Ebenso vergleichbar zu den diskontinuierlichen Versuchen ergaben sich bei 3 mol l⁻¹ TsCl in ACN oder THF Reaktionslösungen, in denen die organische Phase eine minimal höhere Dichte als die wässrige Phase aufwies und daher die untere Phase bildete. Wiederum zeigte sich, dass der Dichteunterschied nur sehr gering sein konnte, da Ausnahmen mit umgekehrtem Phasenverhalten auftraten und sich typischerweise eine geringe Menge der organischen Phase auf der wässrigen Phase absetzte. Bei geringeren Konzentrationen von 2 mol l⁻¹ an TsCl in ACN oder THF bildete dagegen immer die wässrige Phase die untere Phase und hatte daher auch die höhere Dichte.

4.1.2.5 Neutralisation mit Salzsäure

Die kontinuierliche Durchführung erlaubte eine einfachere Variation der zugesetzten Salzsäure-Menge. Dadurch konnte die ursprünglich veranschlagte Menge, die vorgesehen war, die nötigen neutralen bis leicht sauren Bedingungen zum sicheren Stoppen der Aminolyse zu erzeugen, stark reduziert werden. Die ursprünglich veranschlagte Menge an Salzsäure entsprach der gesamten Menge an eingesetztem Amin sowie einem geringen 0,1fachen Überschuss. Nach Anpassung durch stetige Verringerung des Salzsäure-Volumenstroms unter Kontrolle des pH-Wertes (pH-Indikator) musste Salzsäure nur annähernd in der Menge des Überschusses an Amin zu 2 eq. TsCl eingesetzt werden. Aber auch bei der Aminolyse unter stöchiometrischen Verhältnissen ergab sich eine basische Lösung, die einen geringen Zusatz an Salzsäure erforderte. Mit der nachfolgenden Formel aus den empirischen Erkenntnissen konnten im weiteren Verlauf die Salzsäure-Mengen, die für eine neutrale bis leicht saure Reaktionslösung einzusetzen waren, errechnet werden.

Formel 6: **Berechnung für die Stoffmenge an Salzsäure, die zur Neutralisation von verbliebenem Alkylamin verwendet werden sollte (empirisch).**

$$n_{\text{Salzsäure}} = (n_{\text{Amin}} - 2 n_{\text{TsCl}}) + 0,1 n_{\text{TsNHAlk}}$$

4.1.2.6 Verweilzeit vs. Reaktionszeit

Die Unabhängigkeit der Aminolyse von der Reaktionszeit konnte in den diskontinuierlichen Versuchen nur bis zu einer minimalen Zeit von ca. 90 s, also der Reaktionszeit, die der schnellstmöglichen Zugabe der Reaktanden entsprach, festgestellt werden. Bei der kontinuierlichen Durchführung mit μ RT sollte nun geprüft werden, ob die Zeitunabhängigkeit auch auf diese Prozessführung zutrifft. Dies erfolgte unter der Annahme, dass die Verweilzeit in der ersten Reaktionsstrecke der Reaktionszeit der Aminolyse entsprach und die anschließende Neutralisation mit Salzsäure den sofortigen Abbruch der Reaktion bewirkte.

Die Ergebnisse bei Verweilzeiten > 90 s (bis 130 s) in der ersten Reaktionsstrecke (Aminolyse) zeigen eindeutig, dass Unabhängigkeit von der Verweilzeit und damit keine Unterschiede im Vergleich zu den diskontinuierlichen Versuchen bestanden. Durch die kontinuierliche Durchführung mit μ RT wurde es möglich kürzere Reaktions- bzw. Verweilzeiten zu überprüfen. Selbst bei den kleinsten getesteten Verweilzeiten von ca. 5 s konnte aber keine zeitliche Abhängigkeit auf Ausbeute oder Umsatz der Aminolyse festgestellt werden und es bestätigte sich der in den Vorversuchen prognostizierte sehr schnelle Reaktionsablauf der Aminolyse.

Die zeitliche Unabhängigkeit unterstrich auch die Vorteile der guten Vermischung durch μ RT, da andernfalls bei den sehr kurzen Verweilzeiten unvollständige Umsätze aufgetreten wären. Damit wurden die schnelle Reaktionskinetik mit effektiver Mischtechnik in der Aminolyse ergänzt und ökonomisch vorteilhaft hohe Produktdurchsätze in kurzer Zeit erreicht.

4.1.2.7 Temperaturmessungen und Temperierung

Temperaturdaten gehörten zu den stets aufgenommenen Informationen in der kontinuierlichen Durchführung mit μ RT. Im Gegensatz zur diskontinuierlichen Durchführung, in der die Temperatur (nur ein Sensor) dem Reaktionsfortschritt zeitaufgelöst gegenübergestellt wurde, mussten mehrere Sensoren eingesetzt werden, um die Temperatur zum Reaktionsverlauf orts aufgelöst zu erhalten. Der Platzierung der Sensoren wurde daher eine wichtige Bedeutung beigemessen, musste aber vorrangig den reaktionstechnischen Gegebenheiten angepasst werden (siehe Beschreibung der apparativen Konfigurationen Kapitel 4.1.2.1). Um die möglichst reale Temperatur der Reaktionslösung erhalten zu können, wurden die Messspitzen der Sensoren in die Strömung (eingeschraubt in T-Stücke) eingebracht. Temperaturmessungen an Reaktor- oder Schlauchwänden wurden nicht vorgenommen, weil Wärmeübergänge und -verluste im Zusammenhang mit der exakten und wiederholbaren Platzierung der Messpunkte mit vertretbarem Aufwand nicht zu ermitteln waren.

In den Konfigurationen mit Messpunkten in der ersten Reaktionsstrecke wurden Informationen über die Reaktionswärme erhalten. Informationen über die Neutralisationswärme wurden durch die Messpunkte der zweiten Reaktionsstrecke gewonnen. Durch die Platzierung von Messpunkten jeweils am Ende der Reaktionsstrecken konnten Aussagen über die bereits partiell an die Umgebung abgegebene Wärme getroffen werden. Besondere Bedeutung kam diesen Sensordaten im Zusammenhang mit der Beurteilung der Temperierung zu.

Die Temperaturdaten waren zwar im Detail abhängig von der Konfiguration, der grundsätzliche Verlauf war sehr ähnlich und typisch für die gewählte Temperierung.

Um ähnliche Bedingungen wie in den diskontinuierlichen Versuchen zu gewährleisten, wurden Versuchsreihen ohne aktive Temperierung (Abbildung 36) ausgeführt. Die begleitende Temperaturmessung verfolgte dabei vom Start der Pumpen, über die Einlaufphase bis zu einem stabilen Betrieb die Erwärmung in den verschiedenen Messstellen im System und auch die Abkühlphase nach Pumpenstop wurde noch erfasst.

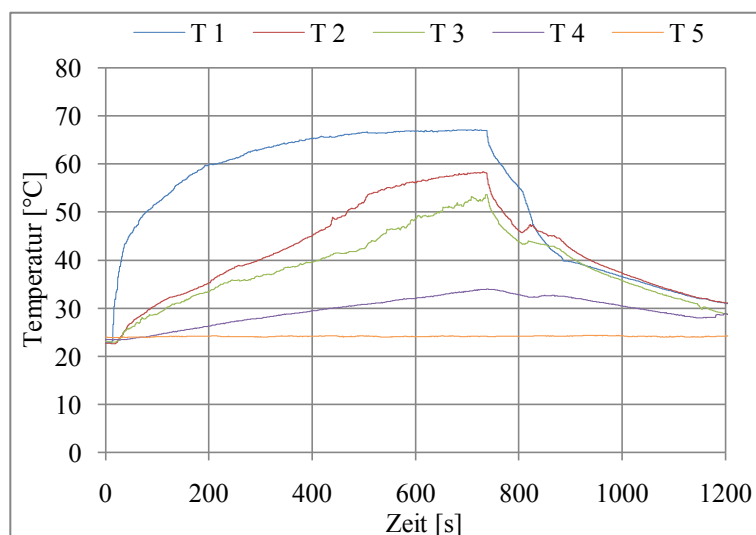


Abbildung 36: Typischer Temperaturverlauf bei der kontinuierlichen Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (3 mol l^{-1} TsCl in THF) mit 1-Propylamin (80 % aq.) ohne Temperierung bei 720 ml h^{-1} mit Konfiguration C (T 1 und T 2 am Anfang und Ende von S1 87 cm, T 3 und T 4 am Anfang und Ende von S2 73 cm, T 5 Referenztemperatur) mit Einlaufzeit und Abkühlphase nach Pumpenstop (715 s).

Die gewonnenen Temperaturdaten bestätigten die starke Exothermie und die hohe Reaktionsgeschwindigkeit, da bereits am ersten Messpunkt nach der Vermischung von Amin und TsCl ein hoher Temperaturanstieg innerhalb der Einlaufzeit zu verzeichnen war (ΔT_1 teils bis 80°C bzw. bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels). Die folgenden Sensoren zeigten nur wenig geringere Temperaturen und mit der Zufuhr der Salzsäure trat ein weiterer Temperaturanstieg ein (ΔT_2 20 - 30°C). Die Sensortemperaturen stiegen mit fortschreitender Versuchsdauer an. Der Anstieg verringerte sich aber deutlich nach der Einlaufphase die im Allgemeinen 10 - 20 min betrug. Die Ergebnisse zeigten, dass keine bzw. nur äußerst unzureichende Wärmeabfuhr an die Umgebungsluft vorlag und sich die abgeführte Wärme auch nach längerer Versuchsdauer ($> 30 \text{ min}$) nicht der entstehenden anglich.

Der hohe Temperaturanstieg und die ungenügende Wärmeabfuhr hatten zur Folge, dass sich der Volumenstrom erhöhte und instationär wurde, da die Reaktionslösung teilweise siedete.

Als aktive Temperierung wurde die Kühlung mittels Thermostat bei $20 - 25^\circ\text{C}$ untersucht. Damit die Sensoren dennoch möglichst nur die eigentliche Temperatur der Reaktionslösung erfassten, wurden die Sensor-T-Stücke außerhalb des Thermostaten platziert und die Verweilzeitstrecke dafür kurzzeitig aus dem Thermostaten herausgeführt. Die Neutralisation mit Salzsäure stand hierbei nicht im Fokus der Untersuchung und wurde weiterhin außerhalb des Thermostaten, also ohne Kühlung, durchgeführt. Aus diesem Grunde wurde auch nicht die Konfiguration unter ausschließlicher Verwendung des Stegmischers (Konfig. A)

untersucht, da Aminolyse und Neutralisation im Stegmischer zwar getrennt abliefen, eine Temperaturmessung aber erst nachfolgend zum Stegmischer in der angeschlossenen Verweilzeitstrecke möglich war.

Wurden T-Stücke als Reaktoren eingesetzt, wurden aufgrund der direkten Verbindung zum Sensor-T-Stück die initialen Reaktionstemperaturen aufgenommen. Mit Hilfe des Sensors am Ende der ersten Reaktionstrecke konnte die Güte der Kühlung erfasst werden. Die Untersuchungen zeigten, dass bereits bei kurzen Verweilzeitstrecken von 50 cm ausreichend Wärme abgeführt werden konnte. Bei kleinen Volumenströmen wurde sogar wieder annähernd die Thermostatterperatur (20 - 25 °C) erreicht, aber selbst bei hohen Volumenströmen lagen die Temperaturen unter 40 °C. Damit konnte sichergestellt werden, dass die Lösung durchgängig flüssig und der Volumenstrom weitestgehend stationär blieben. Bei längeren Verweilzeitstrecken erreichte die Kühlung auch bei höheren Volumenströmen eine Temperierung auf nahezu Thermostatterperatur (20 - 25 °C).

Wurde die Aminolyse im gekühlten Stegmischer durchgeführt, erfolgte die erste Temperaturmessung erst im Anschluss an den Stegmischer. Die Daten zeigten, dass der größte Teil der Wärmemenge bereits auf der Mischstrecke im Reaktor abgeführt wurde (ausgehend von gleichen Initialtemperaturen wie beim Reaktor-T-Stück). Die Temperaturen lagen selbst bei hohen Volumenströmen unter 40 °C und bei kleinen Volumenströmen sogar annähernd bei Thermostatterperatur (20 - 25 °C). Mit der an den Stegmischer folgenden Verweilzeitstrecke (57 cm) wurde daher bei allen Volumenströmen (max. 576 ml h⁻¹) bis zur Neutralisation die Thermostatterperatur erreicht. Im Vergleich mit der Verwendung der T-Stücke als Reaktor zeigten diese Ergebnisse, dass im Stegmischer trotz kürzerer Kanalstrecke eine annähernd gleiche bzw. evtl. sogar größere Wärmemenge als über den Schlauch abtransportiert werden konnte. Hierin deutete sich der enge Zusammenhang zwischen Mikrostrukturierung (des eigentlichen μ -Reaktors) und effizientem Wärmetransport an. Die effizientere Wärmeübertragung durch Glas (Material des Stegmischers) als durch Teflon (Material des Schlauches) könnte ebenfalls eine Rolle spielen.

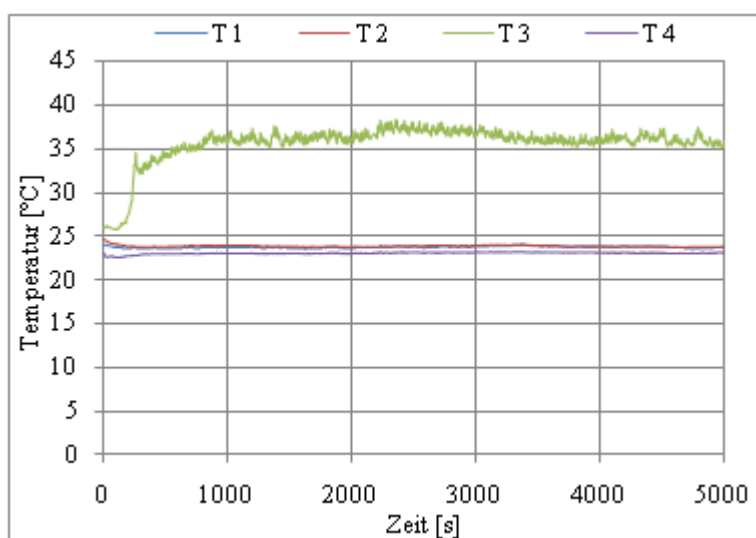


Abbildung 37: Typischer Temperaturverlauf bei der mit Thermostat gekühlten kontinuierlichen Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (3 mol l^{-1} TsCl in THF) mit Methylamin (40 % aq.) bei 126 ml h^{-1} mit Konfiguration B (T 1 und T 2 am Anfang und Ende von S1 103 cm, T 3 am Anfang von nicht temperierten S2 58 cm, T 4 Referenztemperatur des Thermostaten) mit Einlaufzeit.

4.1.2.8 Druckmessungen

Alle Konfigurationen wurden mit Drucksensoren in den Zuleitungen der wässrigen Lösungen (Amin und Salzsäure) ausgestattet. Der Einsatz weiterer Drucksensoren, insbesondere in den Reaktionsstrecken oder am Auslass des Systems, war wegen der ungenügenden chemischen Beständigkeit der Sensoren gegenüber organischen Lösungsmitteln nicht möglich. Druckdifferenzen wurden deshalb im Bezug auf den Druck des ruhenden Systems gebildet und der Druck am Auslass wurde als Atmosphärendruck angenommen.

Insgesamt lagen die gemessenen Druckanstiege immer unter 3 bar (max. Volumenstrom 1080 ml h^{-1} , ΔT_1 60°C) und können somit als unkritisch angesehen werden. Bestenfalls wurden Druckdifferenzen unter 500 mbar festgestellt. Die festgestellten Druckerhöhungen stiegen wie erwartet mit Erhöhung des Volumenstroms an, ohne dass ein direkter proportionaler Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Andere Bedingungen übten ebenfalls Einfluss auf den Druckanstieg aus:

- Der stärkste Einfluss lag bei der Temperierung. Die durch den hohen Temperaturanstieg bei der Durchführung ohne Temperierung bedingten partiell gasförmigen Lösungen und instationäre, beschleunigte, fluktuierenden Volumenströme erzeugten die höchsten Druckanstiege (stoßweises Sieden der Reaktionslösung erzeugte starke punktuelle Schwankungen). Wurden dagegen eine Kühlung mittels Thermostat oder Wasserbad verwendet, lag die Drucksteigerung bei

maximal 1 bar und innerhalb der für diese Sensoren typischen Schwankungen (100 mbar). Verwendet wurde die Konfiguration B aus Stegmischer für die Aminolyse und T-Stück für die Neutralisation.

- Ein anderer feststellbarer Einfluss lag in der Konfiguration. Es zeigte sich, dass der Stegmischer gegenüber der Verwendung des T-Stücks einen um 200 - 400 mbar leicht höheren Druck aufzeigte (Volumenstrom 500 ml h^{-1}). Dies war auf die innerhalb des Stegmischers enthaltenen Mischelemente zurückzuführen, da jede Restriktion und Strömungsablenkung eine erhöhte Energiezufuhr bedingt. Der Energieeintrag für statische Mischer wiederum ist durch den Druckverlust gekennzeichnet.
- Ein Einfluss der Länge der Reaktions- bzw. Verweilzeitstrecken konnte nicht erfasst werden, obwohl dieser Faktor Bestandteil der Berechnung des Druckverlusts ist.

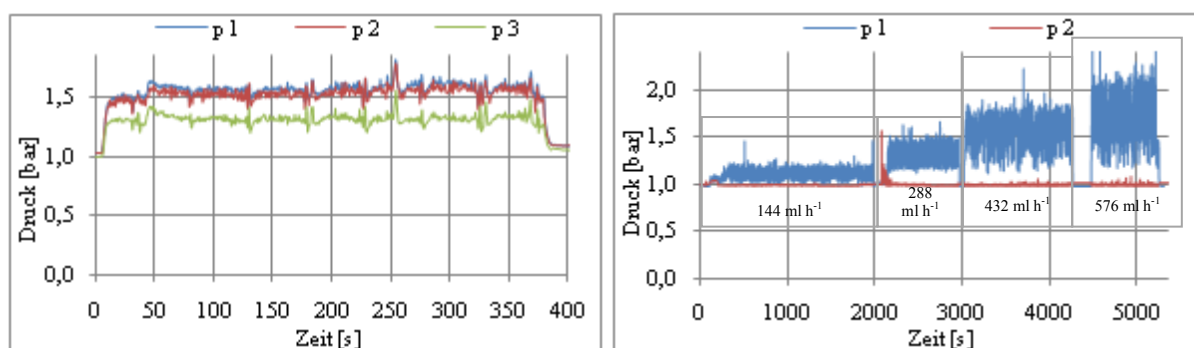


Abbildung 38: Typischer Druckverlauf bei der kontinuierlichen Aminolyse mit Einlaufzeit links: p-Toluensulfonylchlorid ($2,5 \text{ mol l}^{-1}$ TsCl in THF) mit Methylamin (40 % aq.) bei 530 ml h^{-1} mit Konfiguration A (p 1 im Zulauf von Methylamin (blau), p 2 im Zulauf von Salzsäure (rot), p 3 im Ablauf (grün), S2 22 cm, ungekühlt); rechts: TsCl (3 mol l^{-1} in THF) mit Methylamin (40 % aq.) bei 144 bis 576 ml h^{-1} mit Konfiguration B (p 1 im Zulauf von Methylamin (blau), p 2 im Zulauf von Salzsäure (rot), S1 57 cm, S2 104 cm, gekühlt).

4.1.2.9 Volumenstrom

Der Einfluss des Volumenstromes auf die Aminolyse wurde in einem Bereich zwischen 100 und 1080 ml h^{-1} untersucht. Diese Untersuchungen bezogen sich dabei auf den (an den Pumpen) eingestellten Volumenstrom und stellen nur theoretische Werte dar, weil keine exakte instrumentelle Volumenstrommessung integriert wurde. Dennoch fand in vielen Fällen eine Kontrolle des Ausgangsvolumenstromes statt, indem für Stichproben die verstrichene Zeit für das gebildete Volumen bestimmt wurde. Diese Messungen dienten jedoch nur als grobe Richtwerte, da durch die Verwendung von Messzylindern (10 bis 50 ml) und Stoppuhr einen großer experimenteller Fehlerbereich bestand (10 - 15 %).

Die Ergebnisse bestätigten dennoch, dass die Aminolyse und die Neutralisation innerhalb des untersuchten Bereiches unabhängig vom Volumenstrom verliefen und auch keine Unterschiede zwischen den apparativen Konfigurationen bestanden: Die erhaltenen Ausbeuten und Umsätze blieben konstant (im Schwankungsbereich von 10 - 15 %).

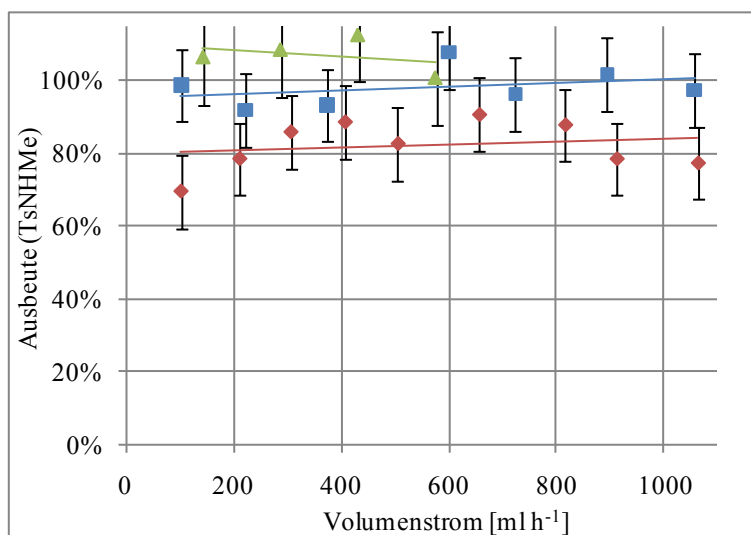


Abbildung 39: Typische Verläufe der Ausbeuten in der kontinuierlichen Aminolyse von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) mit Methylamin (40 % aq.) bei Variation des Volumenstromes (blau 2,9 mol l⁻¹ TsCl in ACN, 4,0 eq. Methylamin, Konfiguration C, S1 25 cm, S2 40,7 cm; rot 2,1 mol l⁻¹ TsCl in ACN, 5,4 eq. Methylamin, Konfiguration C, S1 25 cm, S2 40,7 cm, grün 3,0 mol l⁻¹ TsCl in THF, 2,7 eq. Methylamin Konfiguration B, S1 57 cm, S2 103,5 cm).

Der Ausgangsvolumenstrom war aufgrund der Volumenänderungen bei der Reaktion, insbesondere durch Verbrauch des Amins (u. U. auch durch Dichteänderungen) im Allgemeinen etwas geringer als die Summe der eingestellten Volumenströme.

Die Kontrollmessungen konnten nur einen integralen Wert über einen längeren Zeitraum ergeben und das auch nur für die geförderte Flüssigkeit. Der fluktuierende Volumenstrom und entstehende Gasströme bei der Verfahrensweise ohne Temperierung (z. B. durch erst im Sammelbehälter kondensierte Lösungen) wurden daher nicht erfasst.

4.1.2.10 Stabilität der kontinuierlichen Aminolyse

Um die Stabilität der Aminolyse-Prozessstufe zu überprüfen, wurde eine weitere Studie durchgeführt. Hierfür wurde die Aminolyse von TsCl mit Methylamin ohne Unterbrechung 5 h kontinuierlich unter konstanten Bedingungen (siehe Tabelle 7) durchgeführt. Die Ergebnisse aus den in regelmäßigen Abständen genommen Proben zeigten sehr gut, dass sich

innerhalb einer Einlaufzeit von ca. 20 min ein stabiler Betrieb ergab. Die festgestellten Schwankungen lagen dabei im generellen Fehlerbereich (experimentell und analytisch).

Tabelle 7: Daten und Ergebnisse des unterbrechungsfreien Betriebs der Aminolyse über 5 h.

Betriebsdauer	> 5 h
Konfiguration	B
Reaktor Aminolyse	Stegmischer (0,12 ml)
Reaktor Neutralisation	T-Stück PTFE
S1	90 cm (1,7 ml)
S2	75 cm (1,4 ml)
c _{TsCl} (THF)	3,0 mol l ⁻¹
Volumenstrom	60 ml h ⁻¹
c _{MeNH₂} (40 % aq.)	11,6 mol l ⁻¹
Volumenstrom	42 ml h ⁻¹
c _{Salzsäure} (37 % aq.)	12,0 mol l ⁻¹
Volumenstrom	24 ml h ⁻¹
Ø Ausbeute ^a	104 ± 10 %
Experimenteller Volumenstrom	107 ± 8 ml h ⁻¹
Δp	0,2 ± 0,1 bar
ΔT ^b	0,5 ± 0,2 °C
RZA	11,2 ± 1 kg h ⁻¹ l ⁻¹
Kapazität	0,04 ± 0,003 kg h ⁻¹

^a Die Werte wurden aus dem Durchschnitt von 17 Proben im Abstand von ca. 20 min gebildet.

^b Die Konfiguration wurde mittels Thermostat auf 23 °C temperiert, Temperaturmessung erfolgte am Anfang und Ende von S1 sowie zu Referenzzwecken in der Thermostatflüssigkeit.

Dieser Langzeittest zusammen mit den anderen kürzeren Testreihen, in denen auch starke Änderungen der Bedingungen angewandt wurden, steht exemplarisch für die hohe Gesamtstabilität des Prozesses, der durch seine Einfachheit unproblematisch und robust war.

4.1.2.11 Reaktionstechnische Bewertung der Aminolyse

Ausbeuten und Umsätze

Da immer nur ein Reaktionsprodukt, das TsNHAlk, zu finden war (HPLC und ¹H-NMR), konnte von Selektivitäten > 99 % ausgegangen werden. Die Ausbeuten lagen im Durchschnitt bei Werten zwischen 85 - 95 %, wobei aber Schwankungen aufgrund des experimentellen und analytischen Fehlers (10-15 %) zu berücksichtigen waren. Bei Zuführung einer genügenden Menge Methylamin (> 2,3 eq.) relativ zu TsCl wurden vollständige Umsätze gefunden. Diese Ergebnisse waren den diskontinuierlichen Versuchen analog und nicht durch reaktionstechnische Parameter beeinflusst.

Kapazitäten und Raum-Zeit-Ausbeuten

Durch die generell sehr hohen Ausbeuten und vollständigen Umsätze waren die Kapazitäten und Raum-Zeit-Ausbeuten nicht von diesen Parametern abhängig. Für die Kapazitäten bzw. Produktmassenströme waren der Volumenstrom, die Konzentration an TsCl im organischen Lösungsmittel und die Anteile an Alkylamin und Salzsäure zu TsCl maßgeblich. Für die Raum-Zeit-Ausbeuten waren zusätzlich die Konfigurationen und deren Auslegung entscheidend.

Bei einem als Obergrenze gesetzten Volumenstrom von 1080 ml h^{-1} und unter den Bedingungen, für die die Prozessstabilität erprobt wurde (Konfiguration C - T-Stücke, S1 87 cm, S2 73 cm, Reaktorvolumen 3,1 ml), lagen die Raum-Zeit-Ausbeuten bei $75 \text{ kg h}^{-1} \text{ l}^{-1}$ und die Kapazität bei $0,23 \text{ kg h}^{-1}$.

Der typische Bereich für Raum-Zeit-Ausbeuten in Abhängigkeit der Konfiguration und den Bedingungen reichte von < 10 bis $85 \text{ kg h}^{-1} \text{ l}^{-1}$; der Kapazitätsbereich erstreckte sich von $0,009$ bis $0,25 \text{ kg h}^{-1}$ (beispielhafter Ergebnisquerschnitt siehe Anhang, Tabelle 13). Einzelne Spitzenwerte der RZA von 180 und $305 \text{ kg h}^{-1} \text{ l}^{-1}$ wurden in Konfigurationen mit kurzen Verweilzeitstrecken (Konfig. C, S1 25 cm, S2 41 cm, Reaktionsvolumen 1,24 ml und Konfig. A, kein S1, S2 22 cm, Reaktionsvolumen 0,54 ml) erreicht, aber da ohne Kühlung gearbeitet wurde, konnte die Prozessstabilität nicht ausreichend abgesichert werden. Die Werte zeigen aber den prinzipiell bereits verwendbaren Bereich an.

Die Maximalwerte für die RZA bzw. Kapazität waren durch die Obergrenze des Förderbereiches der ursprünglich eingesetzten Pumpe beschränkt. Dieser Förderbereich wurde in der Folge beim Einsatz anderer Pumpen aus Gründen der Vergleichbarkeit übernommen. Andere Begrenzungen durch das System (z. B. Druckstabilität) waren bei Kühlung nicht gegeben. Die Steigerung der RZAs und der Kapazitäten durch weitere Volumenstromerhöhung (evtl. in Zusammenhang mit einer Verlängerung der Verweilzeitstrecken, zur Gewährleistung ausreichender Kühlung) erscheint realistisch. Der problemlose Einsatz unterschiedlicher Pumpen verweist darauf, dass auch die technische Auslegung Variationsmöglichkeiten bietet und Erhöhung der RZA durch Vervielfachung der Prozessstrecken erreichbar ist (die Fördermenge kann u. a. durch die Pumpenanzahl oder durch Auslegung der Pumpen erhöht werden).

4.1.2.12 Aufarbeitung und Prozessintegration

Die erhaltenen zweiphasigen Reaktionslösungen zeigten anhand der Phasenuntersuchung, dass sich das Produkt in der weitgehend wasserfreien organischen Phase konzentrierte und dass sich das Nebenprodukt, das Alkylaminhydrochlorid, nahezu vollständig in der wässrigen Phase aufhielt. Die im Anschluss an die Aminolyse ursprünglich nur als Abbruchreaktion angewandte Neutralisierung mit Salzsäure hatte den Vorteil, dass die Überschüsse an Amin (als Alkylaminhydrochlorid) in der wässrigen Phase gebunden wurden. Bei freiem Amin dagegen besteht zumindest partielle Löslichkeit im organischen Lösungsmittel.

Die organischen Phasen waren daher bei Sicherstellung der Lösungsmittelkompatibilität ohne weitere Aufarbeitung direkt in der sich anschließenden Nitrosierungsreaktion verwendbar. Teilweise konnte sogar auf eine konkrete räumliche Separation der Phasen verzichtet und die organische Phase zum nächsten Prozessschritt abgeführt werden. Damit wurde es auch möglich, unter der Voraussetzung, dass durch zeitversetzte Inbetriebnahme genügend Produkt gebildet und eine klare Phasenabscheidung sichergestellt war, den folgenden Prozessschritt gleichzeitig zu betreiben. Um eine klare Phasentrennung zu erhalten, musste die aufgefangene Lösung kurz geschüttelt bzw. intensiv gerührt werden. Mit der konventionellen Reaktionstechnik sind aber bereits Lösungsansätze, wie z. B. die Einspeisung des Produktstromes in eine klassische Mixer-Settler-Apparatur, gegeben. Ein vergleichbares System wird bereits für die μ RT angeboten [123] und weitere Lösungsmöglichkeiten unter Verwendung der μ RT bestehen in der durchgehenden Ausstattung der Reaktionsstrecken mit Mischelementen oder einem erneuten Mischbereich kurz vor Verlassen des Systems, da ohne Mischelemente in den Verweilzeitstrecken die einsetzende Phasentrennung bereits deutlich zu erkennen war.

Der große generelle (Effizienz-) Vorteil durch die Phasentrennung zeigte sich im Vergleich zu anderen beschriebenen Prozessen. In vielen Fällen muss dort zusätzlicher Aufwand und Energie bereitgestellt werden, um das reine Produkt zu erhalten, z. B. zur Destillation, Rektifikation oder Extraktion. In dem hier durchgeführten Prozess konnte auf die thermische Entfernung des Lösungsmittels verzichtet werden. Die Prozessführung ist angelehnt an die Reaktivextraktion.

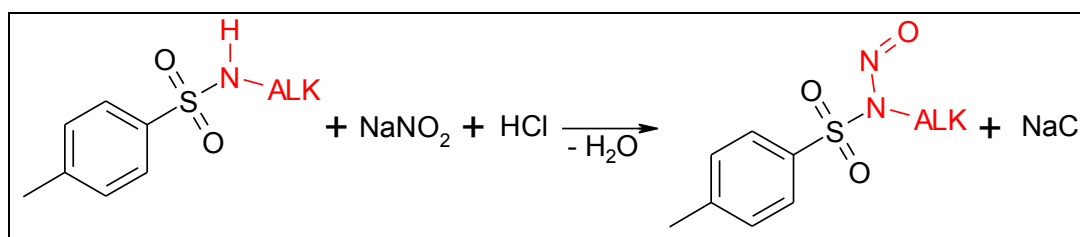
Die hohe Stabilität des Produktes bzw. der Produktlösungen konnte durch Wiederholungsmessungen nach längeren Zeiträumen (Tage bis Monate) nachgewiesen werden. Einer längeren Lagerung der Produktlösungen steht demnach nichts entgegen. Es

bestanden keine Unterschiede, ob die organische Phase separat oder die gesamte zweiphasige Lösung gelagert wurde.

Durch die getrennte Prozessführung kann der Aminolyse-Prozessschritt daher separat der Produktion von Sulfonsäureamiden dienen und zukünftig in andere mehrstufige Synthesen integriert werden. Die Produktgewinnung war nach Phasenseparation einfach mit dem Entfernen des Lösungsmittels (z. B. am Rotationsverdampfer) und nahezu wasserfrei möglich. Da zudem nur in Spuren Verunreinigungen durch Salze ($< 5\%$) bestanden ermöglicht die (technische) Qualität der erhaltenen Sulfonsäureamide den direkten Einsatz für weitere Synthesen. Da der Prozess die Funktion der Sulfonsäureamid-Bildung ohne weitere Abhängigkeiten zu anderen Prozessstufen erfüllt, ist auch die Bezeichnung „*stand alone*“ zutreffend.

4.2 Nitrosierung von N-Alkyl-p-toluensulfonamid mit Natriumnitrit

Die Nitrosierung von TsNHAlk komplettierte die Diazoalkan-Vorstufe *N*-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (Schema 19). Aus den theoretischen Überlegungen im Vorfeld wurden aus verschiedenen Möglichkeiten [87] die Nitrosierung mit Natriumnitrit (Natriumnitrit) unter sauren (wässrigen) Bedingungen ausgewählt. Da die kontinuierliche Nitrosierung unter Verwendung der μ RT in der Literatur im Gegensatz zu den eng verwandten Nitrierreaktionen [40; 43–52; 124; 125] bisher nicht beschrieben wurde, waren wiederum Voruntersuchungen erforderlich, um die Umsetzung mit μ RT zu ermöglichen.

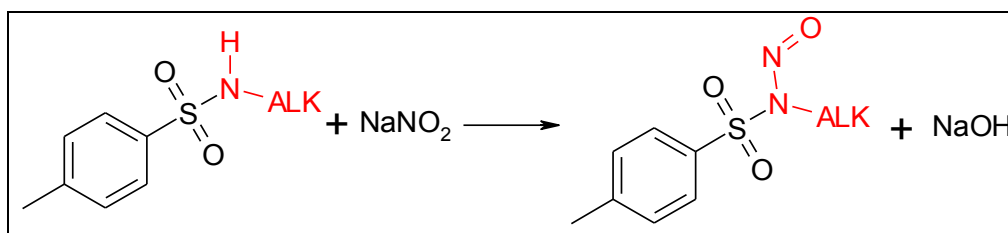


Schema 19: Bildung von *N*-Alkyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (AlkNTS) aus *N*-Alkyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHAlk) mit Natriumnitrit und Salzsäure (Alkyl bzw. ALK = Methyl oder 1-Propyl).

Wie bereits gezeigt wurde (2.4.2), musste für die Nitrosierung das Nitrosylkation (NO^+) als aktives Reagenz gebildet werden. Aus Natriumnitrit erfolgt mit Säuren die Freisetzung von salpetriger Säure, die wiederum unter sauren Bedingungen das Nitrosylkation bildet. In der eigentlichen Reaktion des Nitrosylkation mit TsNHAlk wird das Produkt gebildet und das zur Zersetzung der salpetrigen Säure genutzte Proton wieder generiert. Formal würde daher pro Nitrosylkation (NO^+) nur ein Äquivalent Salzsäure benötigt. Bekannt ist aber, dass neben dem gewünschten Nitrosylkation auch Stickoxide (NO_x) entstehen [89]. Dies beruht darauf, dass die salpetrige Säure (HNO_2) nicht stabil ist (im Gegensatz zu den Salzen wie Natriumnitrit) und unter Disproportionierung zu Salpetersäure (HNO_3) und Stickstoffmonoxid (NO) reagieren kann. Salpetersäure wiederum neigt zur Zersetzung zu Stickstoffdioxid (NO_2), Wasser und Sauerstoff, insbesondere beim Erhitzen und unter Lichteinwirkung. Die gasförmigen Stickoxide, die sogenannten nitrosen Gase, erscheinen zumeist als rotbraune Dämpfe. Die Farbe basiert dabei auf gebildetem Stickstoffdioxid, das auch aus der freiwilligen Reaktion von Stickstoffmonoxid mit Sauerstoff entsteht (Stickstoffmonoxid und die Dimerisierungsprodukte Distickstoffdioxid (N_2O_2) bzw. Distickstofftetroxid (N_2O_4) sind farblos). Die hohe Gefährlichkeit von Stickoxiden erforderte geeignete Sicherheitseinrichtungen, wie eine effektive Absaugung bzw. Reinigung des Abluftstroms.

Die zusätzliche Bildung der Stickoxide neben dem Nitrosylkation erfordert daher, generell mehr Natriumnitrit zur Reaktion zu bringen, als stöchiometrisch veranschlagt und damit auch größere Mengen an Säure.

Im Reaktionssystem sollte genügend Säure zur Verfügung stehen, um ausreichende Mengen Nitrosylkation zu bilden; da bei der hypothetisch möglichen Nitrosierung ohne Säure formal NaOH (Schema 20) entstünde, könnte unkontrolliert Diazoalkan aus AlkNTS freigesetzt werden. Außerdem mussten Reste an Alkylamin aus der Vorstufe (Aminolyse) neutralisiert werden, da sonst das Risiko der Denitrosierung von AlkNTS bzw. der Reaktion von Nitrosylkation mit dem Alkylamin bestand.



Schema 20: Formale Bildung von NaOH bei der Nitrosierung von N-Alkyl-p-toluensulfonamid (TsNHALK) mit Natriumnitrit zu N-Alkyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid (AlkNTS), falls keine Säure zugegen wäre (Alkyl bzw. ALK = Methyl oder 1-Propyl).

Aus den Voruntersuchungen in Modellreaktionen wurde die kontinuierliche Prozessführung mit μ RT entwickelt. Der kontinuierliche Prozess wurde zuerst in Modellreaktionen und anschließend mit realen Lösungen der Aminolyse getestet.

4.2.1 Voruntersuchungen

Die Voruntersuchungen umfassten, vergleichbar zur Aminolyse, wieder grundsätzliche chemische Parameter, wie die Konzentration der Edukte, die Wahl des Lösungsmittels, das Verhältnis der Edukte zueinander, die Reaktionszeit und die Temperatur, um die Grundbedingungen für eine effiziente kontinuierliche Durchführung mit μ RT festzulegen. Das besondere Phasenverhalten erforderte ebenfalls eine Phasenuntersuchung. Wichtiger Unterschied gegenüber den Voruntersuchungen zur Aminolyse war, dass die Säure eine relevante Komponente darstellte und eine Auswahl sowie zusätzliche Untersuchungen notwendig machte. Weiterhin mussten die nötigen Überschüsse an Natriumnitrit und an Säure sowie deren Abhängigkeit voneinander überprüft werden. Die Voruntersuchungen wurden wegen der kommerziellen Verfügbarkeit vorrangig mit TsNHMe und mit dem gewünschten Produkt MNTS, das als Referenzsubstanz vorlag, durchgeführt.

In allen Voruntersuchungen trat als Begleiterscheinung zur Nitrosierung die Entwicklung „nitroser Gase“ auf. Dies musste bei der Überführung in die kontinuierliche Verfahrensweise mit μ RT beachtet werden. Die erforderte Sicherheit wurde in den Voruntersuchungen dadurch eingehalten, dass nur im Halbmikromaßstab sowie im Abzug gearbeitet wurde.

4.2.1.1 Einsatzform Natriumnitrit und Auswahl der Säure

Da reines Natriumnitrit als stabiles Salz der salpetrigen Säure unter Standardbedingungen als Feststoff vorliegt, musste es, um die Einsatzfähigkeit für die μ RT zu ermöglichen, in Lösung gebracht werden. Wie für anorganische Salze typisch ist eine hohe Wasserlöslichkeit (820 g l^{-1} bei 20°C [126]) gegeben. Die eingesetzte wässrige Lösung wurde meist kommerziell bezogen und enthielt einen Natriumnitrit-Massenanteil von 40 % (entspricht ca. $7,5 \text{ mol l}^{-1}$). Dadurch konnte stets mit einer konstant gut definierten, und nahezu gesättigten Lösung an Natriumnitrit gearbeitet werden. Für selbst erstellte Lösungen von Natriumnitrit wurden auch geringere Konzentrationen ($> 2 \text{ mol l}^{-1}$) erprobt, ohne dass sich dadurch Besonderheiten oder Vorteile ergaben und ökologisch nachteilig ein erhöhter Wasserverbrauch bestand (siehe Kapitel 2.5.1 und 2.5.3). Die 40 %ige Natriumnitrit-Lösung zeigte hinreichend gute Ergebnisse und Eignung für die Anwendung mit der μ RT.

Um die nötigen aciden Bedingungen zur Nitrosylkation-Bildung für die Nitrosierung zu schaffen wurden Essigsäure und Salzsäure erprobt. Zusammen mit den Untersuchungen zu den Überschüssen der Reaktanden und den Reaktionszeiten bestanden Überlegungen, Salzsäure für den Prozessschritt zu favorisieren.

Essigsäure führt potenziell zu einer zusätzlichen Verunreinigung der Produktlösung, wogegen Salzsäure bereits zur Neutralisation in der Aminolyse eingesetzt wurde und sich daher nur die Menge dieser Verunreinigung veränderte. Jede neue Verunreinigung birgt zusätzliche Probleme für die Aufarbeitung und die Produktqualität. Wegen der teils guten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und in Wasser war es außerdem wahrscheinlich, dass bei einer Phasenbildung auch die organische Produktphase Essigsäure enthält oder sogar die Phasenbildung unterdrückt würde.

Der Einsatz konzentrierter Essigsäure (Eisessig) hatte gegenüber Salzsäure den Nachteil, dass höhere Überschüsse zu Natriumnitrit als bei Salzsäure benötigt wurden (siehe Kapitel 4.2.1.6).

Der Einsatz von konzentrierter Salzsäure (37 %) bedeutete gegenüber geringeren Konzentrationen (32 oder 25 %) einen geringeren Wasserverbrauch, wodurch eine größere

(ökologische) Effizienz impliziert wäre (siehe Kapitel 2.5.1 und 2.5.3). Der Einsatz 25 %iger Salzsäure stellte sich aber als am praktikabelsten (siehe Kapitel 4.2.1.6) heraus und diese Konzentrationsverringerng wirkte sich nicht auf die Ausbeuten oder Umsätze aus.

4.2.1.2 Zeitabhängigkeit

Die Abhängigkeit der Reaktionszeit auf die Umsätze und Ausbeuten der Nitrosierung wurde unter Einsatz von 3 eq. Salzsäure oder 7 eq. Essigsäure (zu TsNHMe) untersucht (Abbildung 40), wobei mit einer kommerziell bezogenen Natriumnitrit-Lösung (2,5 eq. zu TsNHMe) und bei Raumtemperatur gearbeitet wurde. Die Ergebnisse zeigten insgesamt stark verkürzte Reaktionszeiten, sowie höhere Ausbeuten und Umsätze im Falle von Salzsäure. Besonders aufgrund der Ergebnisse mit Essigsäure musste dennoch geschlossen, dass die Nitrosierung nicht einen so schnellen Reaktionsablauf wie die Aminolyse hat (siehe Kapitel 4.1.1.1 und 4.1.2.6) und dies von der Säure oder der Acidität der Säure abhängt.

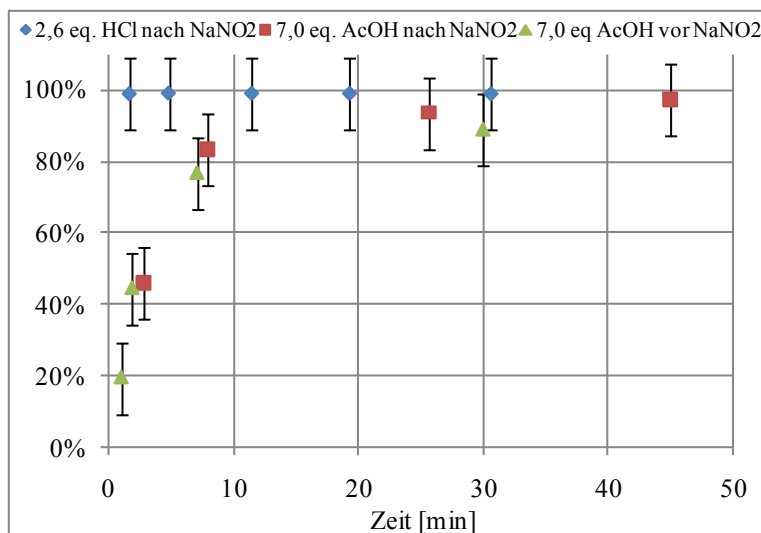


Abbildung 40: Abhängigkeit der Ausbeute an *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (MNTS) von der Reaktionszeit bei der Nitrosierung von *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (3 mol l⁻¹ TsNHMe in THF) mit kommerzieller Natriumnitrit-Lösung (40 % aq., 2,5 eq.) bei 2,6 eq. Salzsäure (25 %) und 7 eq. Essigsäure (Eisessig) zu TsNHMe vor bzw. nach der Natriumnitrit-Zugabe (bei Raumtemperatur).

Im Vergleich von Salzsäure und Essigsäure zeigte sich, dass die maximale Ausbeute mit Salzsäure schon innerhalb einer Reaktionszeit von $t = 2$ min erreicht wurde und aufgrund der experimentbedingten minimalen Zugabezeit keine Abhängigkeit von der Reaktionszeit erkennbar war. Mit Essigsäure dagegen konnte eine deutliche Abhängigkeit der Ausbeute und

der Umsätze von der Reaktionszeit festgestellt werden, da die maximalen Werte erst nach ca. $t = 15$ min erreicht wurden.

Die Umsetzung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, aber unter sonst gleichen Bedingungen (2,6 eq. Salzsäure, 2,5 eq. Natriumnitrit zu TsNHAlk) zeigte, dass die Reaktionszeit der Nitrosierung zusätzlich von der Temperatur abhängig war. Die maximalen Ausbeuten und Umsätze wurden in diesem Fall erst nach ca. $t = 150$ min erreicht (siehe Abbildung 41). Die vergleichbare Zeitabhängigkeit von TsNHMe und TsNHPr in der Nitrosierung war zusammen mit dem geringen strukturellen Unterschied ein wichtiges Indiz dafür, dass die beiden Derivate eine vergleichbare Reaktivität besitzen.

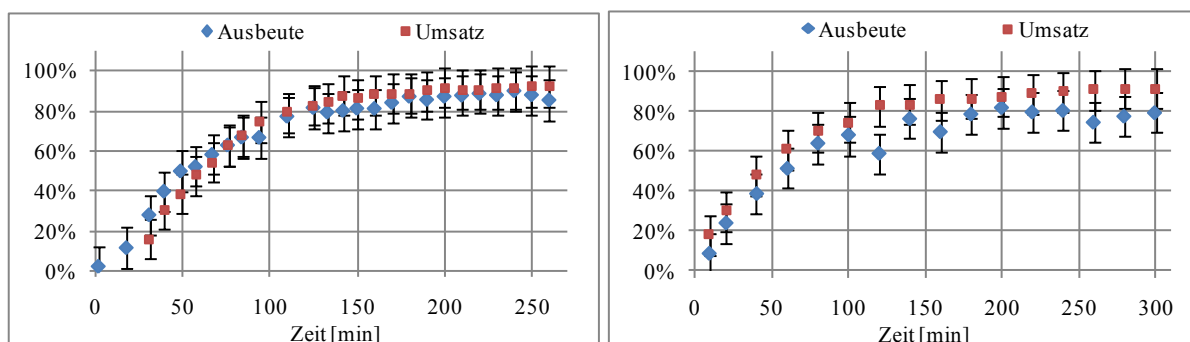


Abbildung 41: Zeitabhängigkeit der Nitrosierung bei ca. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2,6 eq. Salzsäure (25 % aq.) und 2,5 eq. Natriumnitrit (40 % aq.) links: von TsNHMe (1 mol l^{-1} in THF) zu MNTS; rechts: von TsNHPr (1 mol l^{-1} in THF) zu PNTS.

4.2.1.3 Lösungsmittel und Konzentrationen für TsNHAlk (AlkNTS)

Aufgrund der besonderen Eignung von ACN und THF für die Aminolyse wurden diese Lösungsmittel vorrangig für die Nitrosierung getestet. Bezüglich der Eduktkonzentration von TsNHMe in ACN oder THF stellte sich heraus, dass diese ohne weiteres bis zur Löslichkeitsgrenze ($> 3,5\text{ mol l}^{-1}$) gesteigert werden konnte. Typischerweise setzte aber bei weitaus geringeren Konzentrationen ($> 1\text{ mol l}^{-1}$) eine Trübung der Lösung ein. Diese konnten mit geringen Mengen an Wasser ($< 15\text{ %}$) beseitigt werden. Es wurde jedoch beachtet, dass zu hohe Wassermengen zur Unlöslichkeit des TsNHMe und zur Entstehung von Niederschlägen führten. Andererseits bestanden durch die Trübungen aber auch keine Beeinträchtigungen für die Nitrosierung. Für die höchstmöglichen Produktkonzentrationen konnten anhand der Löslichkeit der Referenzsubstanz MNTS nahezu identische Grenzwerte gefunden werden.

Die Löslichkeiten von TsNHPr und PNTS wurden nicht gesondert untersucht. Bei Nitrosierungsversuchen mit Lösungen der Aminolyse, in denen TsNHPr in Konzentrationen von ca. 3 mol l^{-1} vorlag, konnten keine Einschränkungen festgestellt werden. Damit bestand die uneingeschränkte Eignung der Lösungsmittel ACN und THF nicht nur für Nitrosierung selbst, sondern auch für die Kombination der Prozessstufen Aminolyse und Nitrosierung zur Vorstufenproduktion, da (zusätzlich zur Phasentrennung) keine Anpassung bezüglich des Lösungsmittels erforderlich waren. Das bedeutete insgesamt erhebliche Einsparungen bei der Lösungsmittelmenge durch die Verbindung der Prozessstufen und die durchgängige Verwendung hoher Konzentrationen.

Versuche in anderen Lösungsmitteln (Ethylacetat, Dioxan, Carbitol) zeigten weiterhin, dass die Nitrosierung weitgehend unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel war und stets vergleichbare Ausbeuten, Umsätze und Selektivitäten erzielt werden konnten. Mit Ausnahme von Dioxan konnten aber nur deutlich geringere Konzentrationen an TsNHMe ($< 1,5 \text{ mol l}^{-1}$) verwendet werden, ohne dass Niederschläge bzw. Unlöslichkeiten auftraten. Eine Ausnahme bildete Methanol, das eine schnelle Zersetzung des AlkNTS herbeiführte und damit grundsätzlich ungeeignet war.

4.2.1.4 Lösungsmittelabhängiges Phasenverhalten

Bei Verwendung von ACN und THF als Lösungsmittel für TsNHAlk resultierten in der Nitrosierung mit wässriger Natriumnitrit- und Salzsäure-Lösung zwei Phasen, obwohl diese Lösungsmittel eigentlich in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar sind. Dieses interessante Verhalten, dass ebenso für die Aminolyse gefunden wurde, konnte wiederum auf die schlechte Wasserlöslichkeit von Edukt und Produkt zurückgeführt werden. Zwischen der Nitrosierung von TsNHMe und TsNHPr waren diesbezüglich, anders als bei der Aminolyse, keine Unterschiede festzustellen. Im Gegensatz zur Aminolyse bildete die wässrige Phase in allen Fällen die untere Phase, die organische Phase war gut an einer gelben Färbung erkennbar.

Mit einem Lösungsmittel für TsNHAlk, das nicht mit Wasser mischbar ist, wurde erwartet, dass zwei Phasen auftreten, dies konnte in der Nitrosierung unter Verwendung von Ethylacetat zum Lösen von TsNHMe bestätigt werden.

Im direkten Anschluss an die Aminolyse mit Methylamin in Dioxan, Carbitol, Ethanol als Lösungsmittel für TsCl (TsNHMe) wurden ebenfalls Nitrosierungen durchgeführt. Die Lösungen der Aminolyse wurden komplett eingesetzt, ohne dass z. B. die wässrige Phase

abgetrennt wurde. Mit Dioxan blieben die zwei Phasen, die aus der Aminolyse resultieren, auch nach der Nitrosierung bestehen. Mit Ethanol ergab die Nitrosierung ebenso wie die Aminolyse eine einphasige Lösung. Mit Carbitol dagegen entstand nach der Nitrosierung eine zweiphasige Lösung, wohingegen die Lösung nach der Aminolyse einphasig war.

Diese Ergebnisse zeigten, dass das Lösungsmittel einen deutlichen Einfluss auf das Phasenverhalten hat.

Die Verwendung von Salzsäure förderte die Phasentrennung des organischen und wässrigen Anteils, wogegen mit konzentrierter Essigsäure (Eisessig) häufig einphasige Reaktionslösungen beobachtet wurden.

4.2.1.5 Phasenuntersuchung und Aufarbeitung

Die zweiphasigen Lösungen der Nitrosierung mit THF als Lösungsmittel für TsNHAlk wurden nach Anwendung verschiedener Bedingungen intensiver untersucht, um die Bestandteile in den Phasen besser beurteilen zu können. Die Produktverteilung in den Phasen wurde durch HPLC-Analysen ermittelt. Es konnte festgestellt werden, dass die organische Phase den überwiegenden Teil des Produktes AlkNTS ($> 90\%$ der Gesamtmenge an Produkt) enthielt. Die meist klare wässrige Phase dagegen enthielt nur noch geringe Mengen ($< 10\%$ der Gesamtmenge) an AlkNTS. Die Bestimmung des Wassergehaltes der organischen Phase (mittels Karl-Fischer-Titration) wies durchgängig weniger als 7% Wasser auf (Abbildung 42). Chloridbestimmungen wurden in beiden Phasen durchgeführt, um zu ermitteln, in welcher Verteilung das Nebenprodukt Natriumchlorid oder verbliebene Salzsäure vorlag. In der organischen Phase wurde nur in Einzelfällen überhaupt Chlorid mit einem Gehalt von stets unter 5% (der theoretischen Gesamtmenge) festgestellt. Die wässrige Phase enthielt mehr als 95% der eingesetzten Chloridmenge, wodurch die Wiederfindungsrate typischerweise $> 95\%$ betrug.

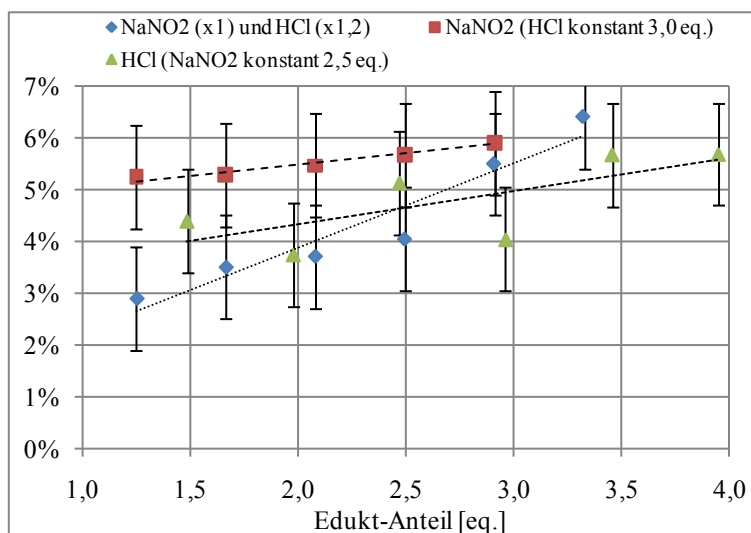


Abbildung 42: Wassergehalt (Masseprozent) der organischen Phase nach der Nitrosierung von *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (3 mol l⁻¹ TsNHMe in THF, Raumtemperatur, t = 30 min) bei Variation des Verhältnisses zu TsNHMe von Natriumnitrit (40 % aq., 1,3 - 3,3 eq.) und Salzsäure (25 % aq., 1,6 - 4 eq., blau), von Natriumnitrit (40 % aq., 1,3 - 2,9 eq.) bei konstanter Menge Salzsäure (25 % aq., 3,0 eq. rot), sowie von Salzsäure (25 % aq., 1,5 - 3,9 eq.) bei konstanter Menge Natriumnitrit (40 % aq., 2,5 eq. grün).

Die Aufarbeitung erfolgte durch Phasentrennung und Waschen der organischen Phase mit einer wässrigen (volumenäquivalenten) Lösung. Ziel der Aufarbeitung und des Waschens war es, die organische Lösung, die das AlkNTS enthält, zu neutralisieren bzw. unverbrauchte Nitrosierungsmischung zu entfernen, damit der Zersetzung des AlkNTS vorgebeugt wird. Zusätzlich sollte dadurch auch verhindert werden, dass die nachfolgende Freisetzung des Diazoalkans mit Kaliumhydroxid nicht durch verbliebene Säurereste beeinträchtigt wird. Dafür wurden wässrige Lösungen mit Natriumhydrogencarbonat, Natriumchlorid oder Kaliumhydroxid und reines Wasser zum Waschen erprobt und der pH-Wert der organischen Phase verfolgt. Die folgenden Erkenntnisse wurden erzielt:

- Mit gesättigter oder halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde meist nur beim ersten Waschen, aufgrund der Neutralisation saurer Komponenten, Gasentwicklung (CO₂) beobachtet und danach bereits ein neutraler bzw. leicht basischer pH-Wert in der organischen Phase festgestellt.
- Mit gesättigter oder halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und reinem Wasser wurde durchschnittlich zweimal gewaschen, bis ein neutraler bzw. leicht basischer pH-Wert in der organischen Phase festgestellt wurde. Mit den gesättigten Salzlösungen wurden in einigen Fällen wasserlösliche Niederschläge beobachtet.

- 0,1 mol l⁻¹ Kaliumhydroxid wurde nur nach dem Waschen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung oder reinem Wasser genutzt und zeigte keine zusätzlichen Vorteile.

Das Waschen der organischen Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung stellte schließlich die favorisierte Methode dar, weil die CO₂-Entwicklung den Fortschritt der Neutralisation anzeigte und den geringsten Aufwand darstellte. Durch diese Reinigung kann zudem der Wassergehalt der organischen Phase (Bestimmung durch Karl-Fischer-Titration) weiter reduziert werden, wie Abbildung 43 im Vergleich zu Abbildung 42 zeigt. Sowohl in den gereinigten organischen Phasen als auch in den Waschlösungen wurde nur in Ausnahmefällen noch Chlorid (in Spuren von < 3 % der theoretischen Gesamtmenge) festgestellt.

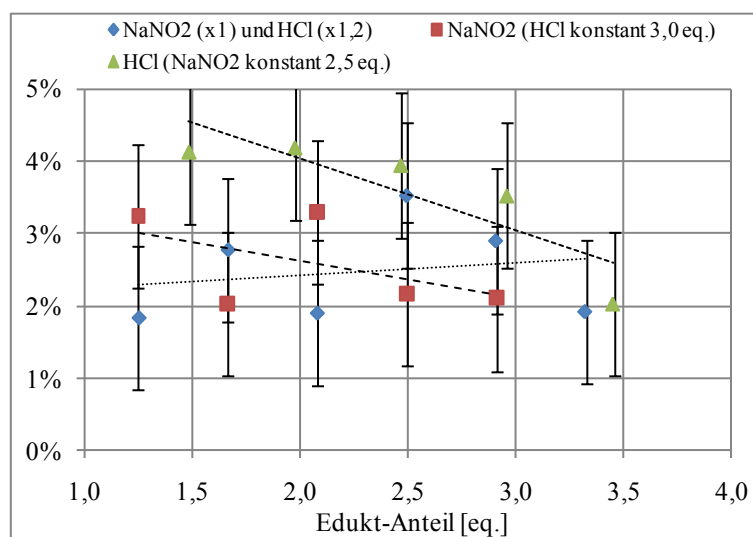


Abbildung 43: Wassergehalt (Masseprozent) der mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisierten bzw. gereinigten organischen Phase der Nitrosierung von *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (3 mol l⁻¹ TsNHMe in THF, Raumtemperatur, t = 30 min) bei Variation des Verhältnisses zu TsNHMe von Natriumnitrit (40 % aq., 1,3 - 3,3 eq.) und Salzsäure (25 % aq., 1,6 - 4 eq., blau), von Natriumnitrit (40 % aq., 1,3 - 2,9 eq.) bei konstanter Menge Salzsäure (25 % aq., 3,0 eq. rot), sowie von Salzsäure (25 % aq., 1,5 - 3,9 eq.) bei konstanter Menge Natriumnitrit (40 % aq., 2,5 eq. grün).

Mit Hilfe von HPLC-Messungen der Lösungen und Phasen wurde außerdem getestet, ob durch das Waschen der organischen Phase Produkt ausgetragen wurde. In den wässrigen Waschlösungen konnten nur geringe Mengen des AlkNTS (< 5 % der Gesamtmenge) gefunden werden, die Konzentrationen an AlkNTS in den organischen Phasen wurden nicht verringert. Bei geringen Konzentrationen an TsNHAlk bzw. AlkNTS in der organischen Phase wurde durch das Waschen sogar eine starke Steigerung der Konzentration registriert -

aber nur im Zusammenhang mit einer deutlichen Volumenverringerung der organischen Phase. Dieses Phänomen zeigte, dass das verwendete Lösungsmittel wegen der Mischbarkeit mit Wasser bei der Aufarbeitung bis zu einer Grenzkonzentration von bis zu 4 mol l^{-1} ausgewaschen wird. Die Produktkonzentrationen in der verbliebenen organischen Phase lagen im Bereich der höchstmöglichen Löslichkeit (ca. $3 - 4 \text{ mol l}^{-1}$).

Die Aufarbeitung der abgetrennten wässrigen Phase, die z. T. noch größere Mengen der sauren Nitrosierungsmischung enthielt, erfolgte nachträglich durch vorsichtige Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat. Aufgrund der nach der Aufarbeitung theoretisch enthaltenen Komponenten erscheint eine Entsorgung über die örtliche Abwasseraufbereitung möglich.

4.2.1.6 Überschuss an Natriumnitrit und der eingesetzten Säure

Es wurden Untersuchungen zum relativen Verhältnis der Säure und des Natriumnitrits zu TsNHAlk durchgeführt. Den wichtigsten Einfluss bildete erwartungsgemäß der Natriumnitrit-Anteil, der ab einem Anteil von 2,5 - 3 eq. im Verhältnis zu TsNHAlk (bei ausreichendem Säure-Anteil) die besten Ausbeuten und Umsätze zeigten.

Bei der Verwendung von Essigsäure zur Generierung von MNTS konnten erst mit einem Anteil von 7 eq. im Verhältnis zu TsNHMe bis zu 90 % Umsatz an TsNHMe und bis zu 80 % Ausbeute erreicht werden (Abbildung 40 und Abbildung 44). Größere Überschüsse (10 eq. Essigsäure zu TsNHAlk) konnten diese Werte zwar steigern, wurde aber nicht weiter angewandt, da dies in Hinblick auf die Effizienz nicht sinnvoll erschien.

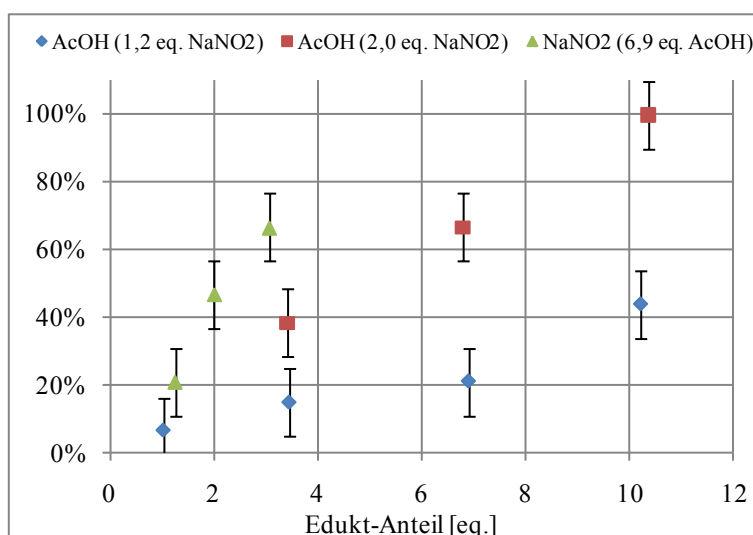


Abbildung 44: Ausbeuten an *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (MNTS) bei der Nitrosierung von *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (1 mol l^{-1} TsNHMe in ACN, Raumtemperatur, $t = 30 \text{ min}$) bei unterschiedlichen Verhältnissen der weiteren Edukte zu TsNHMe: Essigsäure (1,5 - 10,5 eq.) bei konstanter Menge Natriumnitrit (40 % aq., 1,2 eq., blau), Essigsäure (3,5 - 11,0 eq.) bei konstanter Menge Natriumnitrit (40 % aq., 2,0 eq., rot), Natriumnitrit (40 % aq., 1,6 - 3,0 eq.) bei konstanter Menge Essigsäure (25 % aq., 6,9 eq. grün).

Mit Salzsäure dagegen war es möglich, bereits bei einem Anteil von 2,5 - 3 eq. im Verhältnis zu TsNHAlk nahezu vollständige Umsätze von TsNHMe oder TsNHPr und Ausbeuten an MNTS oder PNTS von über 90 % zu erzielen (Abbildung 40). Als weitgehend fixe Größe stellte sich dabei das Verhältnis von Natriumnitrit zu Salzsäure heraus, weil die Salzsäure-Menge nicht über die Natriumnitrit-Menge gesteigert werden durfte, da sonst (wasserlösliche) Niederschläge auftraten. Andererseits waren ungefähr äquimolare Mengen nötig, um stöchiometrisch salpetrige Säure aus Natriumnitrit freizusetzen. Die Ursache dieser Niederschlagsbildung lag in dieser Mischung. Dies wurde gesichert indem zu der reinen Natriumnitrit-Lösung (40 % aq.) eine ansteigende Menge an Salzsäure (25 % aq.) zugegeben wurde, woraufhin mit Erreichen des äquimolaren Verhältnisses von Natriumnitrit zu Salzsäure die beschriebene Niederschlagsbildung zu beobachten war.

Salzsäure wurde in verschiedenen Konzentrationen (37, 32, 25 %) eingesetzt, wobei hier festgestellt werden konnte, dass die Ausbeuten und Umsätze unbeeinflusst blieben. Hoch konzentrierte Salzsäure (37 und 32 %) führte aber stets zu (den wasserlöslichen) Niederschlägen, so dass aus praktischen Gründen vorrangig 25 %ige Salzsäure eingesetzt wurde.

Die Variation der Mischung aus Natriumnitrit und Salzsäure bei nahezu gleichen Mengen dieser Komponenten zueinander zeigte, dass eine Erhöhung über 2,5 eq. Natriumnitrit (2,6 eq. Salzsäure) keine weitere Steigerung der Ausbeute bewirkte (Abbildung 45).

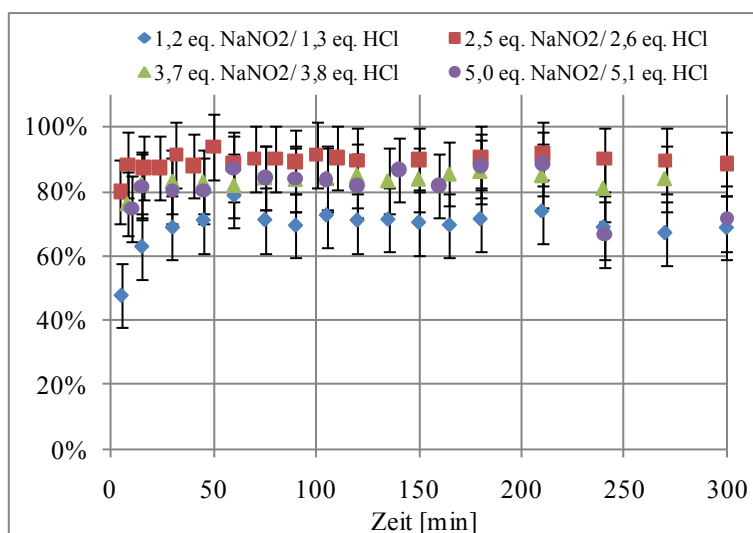


Abbildung 45: Ausbeuten an *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (MNTS) bei der Nitrosierung von *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (1 mol l^{-1} TsNHMe in THF, Raumtemperatur) bei verschiedenen Verhältnissen von Natriumnitrit (40 % aq.) und Salzsäure (25 % aq.) zu TsNHMe aber konstantem Verhältnis dieser Komponenten zueinander.

Die Nitrosierung von TsNHPr zeigte bei der Variation der Anteile an Natriumnitrit und Salzsäure aber äquimolarem Verhältnis dieser Komponenten zueinander, sowie bei der Variation des Anteils an Salzsäure aber konstanten Anteil an Natriumnitrit von 2,3 eq. vergleichbare Ergebnisse (Abbildung 46).

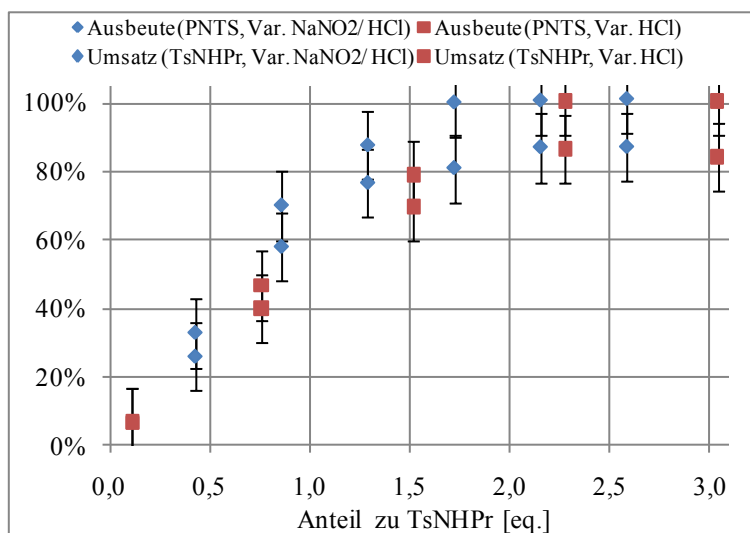


Abbildung 46: Ausbeuten an *N*-Propyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (PNTS) bei der Nitrosierung von *N*-Propyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHPr) bei verschiedenen Verhältnissen von Natriumnitrit (40 % aq.) und Salzsäure (25 % aq.) zu TsNHPr (rot 4,3 mol l⁻¹ TsNHPr in THF), sowie bei verschiedenen Verhältnissen von Salzsäure (25 % aq.) aber konstantem Verhältnis von Natriumnitrit (2,3 eq. 40 % aq.) zu TsNHPr (blau 3,3 mol l⁻¹ TsNHPr in THF).

4.2.1.7 Temperatureinfluss und -messungen

Ein weiterer Reaktionsparameter ist die Reaktionstemperatur, da die Nitrosierung üblicherweise in der Kälte (0 °C) [77] erfolgt, zur Unterdrückung von Stickoxiden und der Stabilisierung der salpetrigen Säure (siehe Kapitel 2.4.2) [89]. Wie bereits gezeigt wurde, konnten aber im Vergleich zur Raumtemperatur in Bezug auf Ausbeuten oder Umsätze keine Unterschiede festgestellt werden (abgesehen von der längeren Reaktionszeit bei 0 °C). Daher konnte auf die Kühlung verzichtet werden, wodurch energetische Einsparungen impliziert waren (siehe Kapitel 2.5.1 und 2.5.3). Bis auf subjektive Einschätzungen konnten aus den Versuchen bei 0 °C keine Aussagen getroffen werden, ob tatsächlich geringere Mengen an Stickoxiden gegenüber Raumtemperatur gebildet wurden und ob daher auch nur ein geringerer Überschuss Natriumnitrit (und damit auch Säure) erforderlich wäre. Die wesentlich geringeren Löslichkeiten von TsNHAlk und AlkNTS bei 0 °C stellten zudem eine starke Einschränkung dar. Es erfolgte zwar keine exakte Bestimmung der Höchstkonzentrationen (in ACN oder THF), aber zwischen 1 und 2 mol l⁻¹ trat Unlöslichkeit auf. Falls zur Verringerung der unselektiven Bildung von Stickoxiden die Prozessstufe mit μ RT bei niedrigen Temperaturen (< 5 °C) genutzt werden sollte, werden aufgrund der reduzierten Löslichkeit Konzentrationen von TsNHAlk und AlkNTS von 1 mol l⁻¹ im organischen Lösungsmittel

empfohlen. Der Vorteil der μ RT wäre in diesem Fall die besonders gute Kühlung und Temperaturkontrolle durch Verwendung der μ RT.

Da für die spätere Umsetzung der Synthesestufe mit μ RT die Wärmeentwicklung von Bedeutung war, wurden Versuche bei Raumtemperatur unter Aufzeichnung der Temperaturen durchgeführt. Der Temperaturanstieg bei der Natriumnitrit-Zugabe betrug in allen Fällen weniger als 20 °C und spielte daher für die kontinuierliche Durchführung im μ -Reaktor nur eine untergeordnete Rolle.

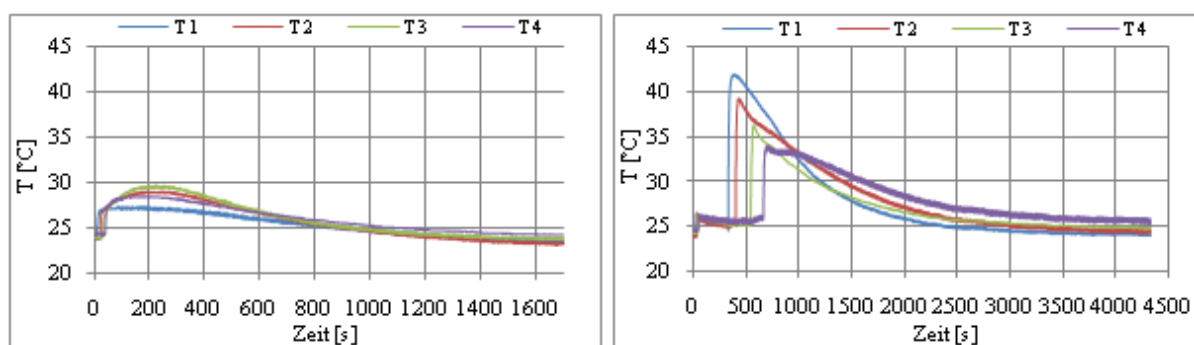


Abbildung 47: Typischer Temperaturverlauf der Nitrosierung von *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (links: 0,5 mol l⁻¹ TsNHMe in Ethylacetat; rechts: 3 mol l⁻¹ TsNHMe in ACN) bei verschiedenen Verhältnissen von Natriumnitrit (je T 1 bis T 4) und 6,9 eq. Essigsäure zu TsNHMe.

4.2.1.8 Nitrosierung im Anschluss an die Aminolyse

Es wurde ebenfalls untersucht, welche Resultate sich für die Nitrosierung für die aus der Aminolyse stammende Reaktionslösung ergaben.

Dafür wurde getestet, ob die Nitrosierung mit der gesamten Aminolyselösung (organischer und wässriger Anteil) durchzuführen war. Dabei wurde gleichzeitig erprobt, ob die für die Aminolyse vorteilhafte Neutralisation mit Salzsäure durch Zugabe einer entsprechend größeren Menge direkt genutzt werden konnte, um die nötige Acidität für die Nitrosierung bereitzustellen. Salzsäure und Natriumnitrit wurden in deutlichen Überschüssen (> 3eq. im Verhältnis zu TsCl) zugefügt, damit ein Einfluss dieser Parameter auszuschließen war. Die Zugabe von Natriumnitrit-Lösung zur nicht neutralisierten Aminolyselösung mit sich daran anschließender Zugabe der Salzsäure war eine weitere Variation. Das Produkt MNTS wurde in den meisten Fällen nur in Ausbeuten von 20 - 50 %, mit starken Schwankungen gebildet; mehrere mögliche Nebenreaktionen des Natriumnitrits könnten ursächlich gewesen sein: Die Ammoniumsalze (bzw. deren Ionen) in der wässrige Phase könnten mit Natriumnitrit (formal)

ein Ammoniumnitrit ($\text{AlkNH}_3\text{NO}_2$) bilden, das eine Zersetzung ohne Bildung des Nitrosylkations (NO^+) durchläuft (Bildung von Stickstoff, Wasser und dem entsprechenden Alkylalkohol). Bei der nachträglichen Salzsäure-Zugabe könnten zudem Reste von Amin mit salpetriger Säure (bzw. NO^+) reagiert haben. Die Reaktion entspräche einer (hypothetischen) direkten Diazoalkan-Bildung aus Alkylamin und Natriumnitrit durch Umlagerung zum Diazohydroxid. Da die Stickstoff-Eliminierung schneller erfolgt, konnte sich das daraus gebildete Alkyldiazoniumion (AlkN_2^+) aber nicht durch Deprotonierung zum Diazoalkan stabilisieren.

Wurden dagegen nach der kontinuierlichen Aminolyse von TsCl mit Methylamin (inklusive Neutralisation mit Salzsäure) die organische Phase abgetrennt und diese für die Nitrosierung eingesetzt, ergaben sich keine Unterschiede zur Nitrosierung mit kommerziell bezogenem TsNHMe. Es konnten dann auch vergleichbare Ausbeuten (bis zu 85 %) und Umsätze (> 90 %) erreicht werden.

4.2.1.9 Chemische Bewertung der Nitrosierung

Bei der Nitrosierung konnten unter Anwendung der optimalen Bedingungen (3 eq. Natriumnitrit und Salzsäure im Verhältnis zu TsNHAlk) nahezu vollständige Umsätze an TsNHAlk erzielt werden - bei nur wenig geringeren Ausbeuten an AlkNTS von > 90 %. Die Unterschiede in Ausbeute und Umsatz ergaben sich durch die Bildung von mindestens einem Nebenprodukt (nach HPLC vermutlich TsOH). Die partielle Zersetzung des AlkNTS, die aufgrund unterschiedlicher Ursachen (Diazoalkan-Bildung, Denitrosierung, Oberflächenreaktion an Glas oder Metall und weitere) auftreten könnte, wurde als entscheidend angesehen. Die Selektivität betrug aber im Allgemeinen > 90 %.

Die Nitrosierung von TsNHMe zu MNTS unterschied sich in den Ergebnissen nicht von der von TsNHPr zu PNTS. Die Möglichkeit einer einfachen Ausweitung auf weitere N-Alkyl-p-toluensulfonamide bzw. für andere Diazoalkan-Vorstufen ist daher denkbar.

Zu beachten war, dass bei allen Vorversuchen „nitrose Gase“ aus der (unselektiven) Zersetzung von Natriumnitrit entstanden und teilweise heftige Gasbildung registriert wurde, die zum Aufschäumen der Reaktionslösung führte.

Wie auch schon in der Aminolyse beobachtet, traten unter Verwendung von ACN oder THF als organische Lösungsmittel Phasentrennung auf, wodurch das Produkt effektiv separiert wurde. Weiterhin konnte in der organischen Phase anhand von Phasenuntersuchungen eine hohe Produktreinheit und -qualität ermittelt werden. Da die organischen Phasen dennoch eine

leichte Acidität aufwiesen, war eine einfache Aufarbeitung durch Waschen mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung zweckmäßig. Die Produkte wurden aus Gründen der Sicherheit aber nicht isoliert, da bei einer möglichen spontanen Zersetzung und damit einhergehenden Freisetzung von Diazoalkanen ein hohes Gefährdungspotential bestanden hätte.

Aus chemischer Sicht wurde für den Prozessschritt der Nitrosierung insgesamt ein hoher Optimierungsgrad erreicht. Die Anpassungen ermöglichten weiterhin eine gute Überführung in die kontinuierliche Verfahrensweise mit der μ RT.

4.2.1.10 Bewertung der Nitrosierung mit EATOS

Die hier entwickelte verwendete Methode wurde anderen in der Literatur beschriebenen Nitrosierungsverfahren gegenübergestellt (Abbildung 48 und Abbildung 49) [87; 114].

Die ursprüngliche Methode [114] (detaillierte Beschreibung siehe Anhang) in der die Darstellung von MNTS erstmals beschrieben wurde und in der dafür ebenfalls ausgehend von TsCl zuerst eine Aminolyse und anschließend eine Nitrosierung durchgeführt wurden, stellt nach der EATOS-Bewertung die ökologischste Synthese dar. Das Produkt wurde dabei als Feststoff ausgefällt, weshalb dieser Verfahrensnachteil, gegenüber einer Eignung für die kontinuierliche Verfahrensweise, berücksichtigt werden muss. In der anderen genutzten Literaturquelle [87] werden verschiedene Methoden zur Darstellung von *N*-Alkyl-*N*-Nitrosoamiden vorgestellt. Zur Gegenüberstellung in der ökologischen Bewertung wurden davon die zwei Methoden ausgewählt (detaillierte Beschreibung siehe Anhang), denen ein Anwendungspotential eingeräumt wird. Diese Methoden zeigen, neben dem Nachteil mit Feststoffen oder Gasen zu arbeiten, eine deutlich schlechtere ökologische Bewertung als die innerhalb dieser Arbeit angewandten Methoden, trotz der nötigen Überschüsse an Säure und Natriumnitrit. Der Vergleich mit EATOS unterstreicht zudem den Vorteil der Anwendung von wässrigem Natriumnitrit und einer Säure. Insgesamt erreichte die Optimierung der Nitrosierung durch die Voruntersuchungen nur geringe Steigerungen in Effizienz und Nachhaltigkeit, da weiterhin Überschüsse an Säure und Natriumnitrit anzuwenden waren. Nachteilig wirkte sich vor allem das organische Lösungsmittel für TsNHAlk aus. Wie in der Bewertung der Aminolyse wurden THF und ACN gegenüber Dioxan, Carbitol und Ethanol als vorteilhafter eingestuft (ohne Abbildung).

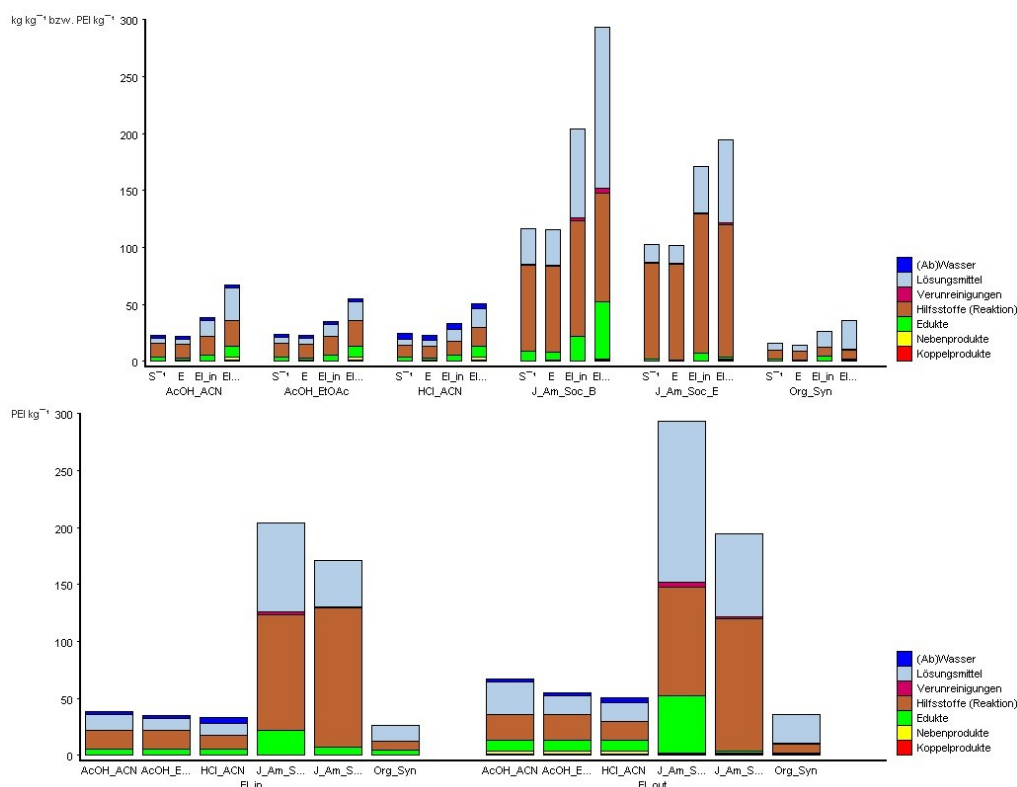


Abbildung 48: EATOS-Bewertung verschiedener Nitrosierungsmethoden (Lösungsmittel, Konzentration) und einer Literatursynthese (S¹: Massenindex, E: Umweltfaktor, EI_{in}: gewichteter Massenindex, EI_{out}: gewichtete Umweltfaktor) nach Synthesen (oben) und gewichteten Faktoren (unten) geordnet.

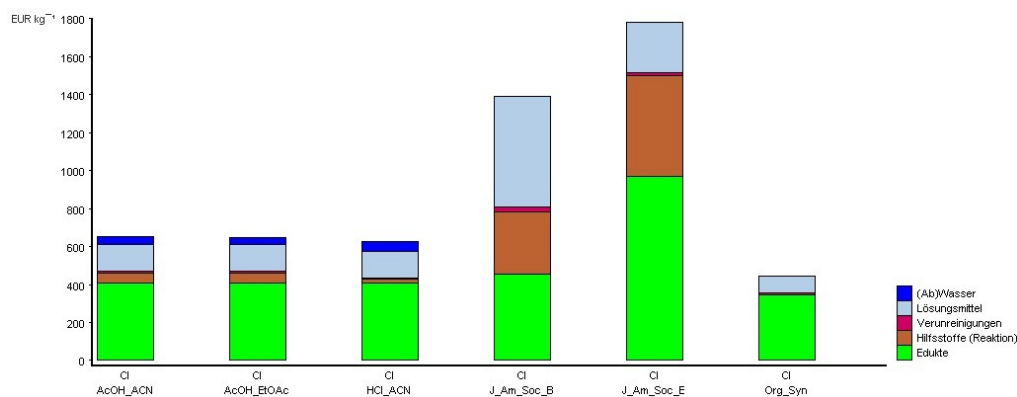


Abbildung 49: Kostenindex CI der EATOS-Bewertung verschiedener Nitrosierungsmethoden (Lösungsmittel, Konzentration).

Geprüft wurde außerdem, ob aus ökologischer Sicht Salzsäure oder Essigsäure als Säure verwendet werden sollte. Die Bewertung mit EATOS ergab, dass die Säuren einen nahezu gleichwertigen ökologischen Einfluss haben. Salzsäure besitzt zwar ein höheres Gefährdungspotential, erfordert jedoch nur geringere Überschüsse gegenüber Essigsäure. Bei Salzsäure wirkt sich wahrscheinlich die höhere Säurestärke aus; eine bessere Stabilisierung des Nitrosylkations (NO⁺) durch das Acetatanion (OAc⁻) und damit Deaktivierung muss aber

ebenfalls in Betracht gezogen werden. Essigsäure war zwar weitaus weniger umweltrelevant, es konnte Wasser eingespart werden, dafür waren die erforderlichen Überschüsse aber höher. Zu Beachten bei der Bewertung ist, dass diese nur die eigentliche Reaktion und ausdrücklich nicht die Aufarbeitung oder Produktabtrennung umfasst. Die mit Salzsäure resultierenden zweiphasigen Reaktionslösungen, die eine leichte Produktabtrennung ermöglichen, stellen sich daher als Vorteilhafter gegenüber den mit Essigsäure erhaltenen einphasigen Reaktionslösungen dar. Desweiteren fehlen in den Bewertungen die Energiebilanz, die sich insbesondere bei aufwändiger Aufarbeitung als nachteilig zeigt. Die Energieeinsparungen dadurch, dass die Nitrosierung ohne Temperierung (insbesondere Kühlung auf 0 °C) und dadurch sogar noch bei einer hohen Konzentration von bis zu 3 mol l⁻¹ TsNHAlk in organischer Lösung durchgeführt wurde, wurden daher auch nicht beziffert und nur subjektiv impliziert.

4.2.2 Kontinuierliche Nitrosierung mit μ RT

Aufbauend auf den Voruntersuchungen wurde die kontinuierliche Nitrosierung mit μ RT innerhalb der Bedingungen erprobt, die eine niederschlagsfreie Reaktion ergaben. Einige der Parameter der Vorversuche wurden erneut erprobt, um festzustellen, ob die kontinuierliche Verfahrensweise analoge Resultate erzielte oder Veränderungen auftraten.

Schwerpunktmäßig für die kontinuierliche Verfahrensweise wurden spezifische reaktionstechnische Parameter erprobt. Diese umfassen u. a. (wie auch bereits für die kontinuierliche Aminolyse) unterschiedliche apparative Konfigurationen, den Volumenstrom, die Verweilzeit und den Druck. Für diese Untersuchungen wurden aus den Voruntersuchungen bewährte Bedingungen, wie Anteile an Natriumnitrit von ca. 2,5 - 3 eq. und an Salzsäure von ca. 2,5 - 3 eq. im Verhältnis zu TsNHAlk, in die kontinuierliche Durchführung übernommen.

Die Verbindung dieses Prozessschrittes mit der vorhergehenden Aminolyse wurde ausgearbeitet. Zusätzlich wurden auch Aspekte für die Vorbereitung der nachfolgenden Nutzung der Diazoalkane aus den Vorstufen (AlkNTS) betrachtet, wie z. B. das Phasenverhalten und die -bestandteile, die Aufarbeitung und die Prozessintegration.

4.2.2.1 Apparative Konfigurationen

Für die kontinuierliche Nitrosierung mit μ RT wurden verschiedene Konfigurationen erprobt (zur Begriffsunterscheidung vgl. Tabelle 6). In den regulären Konfigurationen erfolgte stets die räumlich getrennte Zuführung von Salzsäure und Natriumnitrit in die Reaktionseinheit. Als Reaktoren wurden der Stegmischer von LTF oder T-Stücke bzw. Y-Stücke eingesetzt, die für drei Grundkonfigurationen, ähnlich denen der Aminolyse (A - C, siehe Kapitel 4.1.2.1), verwendet wurden:

- D. In der ersten Grundkonfiguration (Abbildung 50 links) wurde nur der Stegmischer von LTF mit daran anschließender Verweilzeitstrecke verwendet. Die organische TsNHAlk-Lösung und eine der wässrigen Lösungen (Natriumnitrit bzw. Salzsäure) wurden am Anfang und die jeweils fehlende wässrige Lösung (Salzsäure bzw. Natriumnitrit) an dem zusätzlichen versetzten Eingang zusammengebracht.
- E. In der zweiten Basiskonfiguration (Abbildung 50 rechts) wurden T-Stück bzw. Y-Stück und Stegmischer in Kombination miteinander eingesetzt. Die organische TsNHAlk-Lösung wurde in einem T-Stück oder Y-Stück als Reaktor zunächst mit einer der wässrigen Lösungen (Natriumnitrit bzw. Salzsäure) zusammengeführt und über eine kurze Reaktionsstrecke (< 10 cm) in den Stegmischer gefördert. Dort wurde die Reaktionsmischung mit der jeweils fehlenden wässrigen Lösung (Salzsäure oder Natriumnitrit) zusammengebracht, nach Verlassen des Stegmischers folgte eine Verweilzeitstrecke.
- F. Die dritte Grundkonfiguration verwendete nur noch T-Stücke oder Y-Stücke als Reaktoren (Abbildung 51), bei gleicher Abfolge der Zuführung wie in Konfiguration E und einer ebenfalls nur kurzen Reaktionsstrecke nach dem ersten T-Stück bzw. Y-Stück. Nach dem zweiten T-Stück bzw. Y-Stück folgte wiederum eine Verweilzeitstrecke, die in diesem Fall mit der Reaktionsstrecke identisch war.

Die Verweilzeitstrecke im Anschluss an den Stegmischer oder an das zweite Reaktor-T- bzw. Y-Stück wurde ebenfalls variiert (100 - 300 cm). Die grafischen Erläuterungen der Konfigurationen in Abbildung 50 und Abbildung 51 werden durch das verallgemeinerte Verfahrensfliesschema (Schema 21) ergänzt.

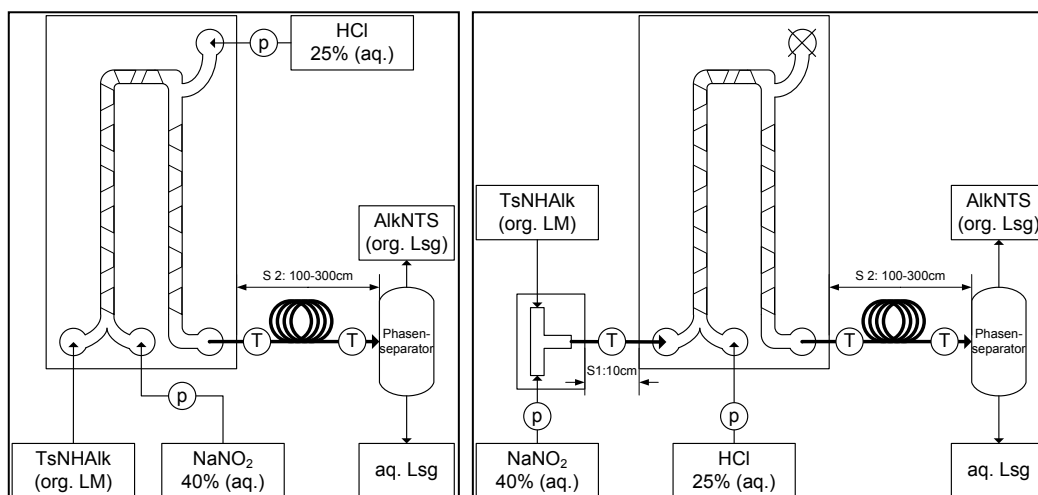


Abbildung 50: links: Konfiguration D für die kontinuierliche Nitrosierung, in der ausschließlich der Stegmischer zur Anwendung kam; rechts: Konfiguration E für die kontinuierliche Nitrosierung, in der im Anschluss an ein T-Stück bzw. Y-Stück als Reaktor der Stegmischer eingesetzt wurde (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).

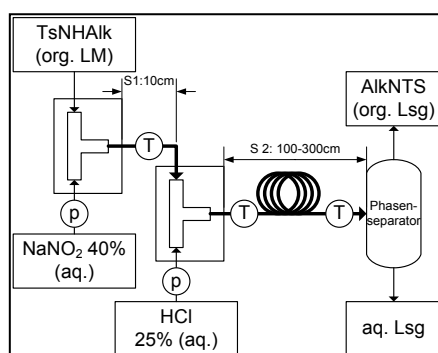
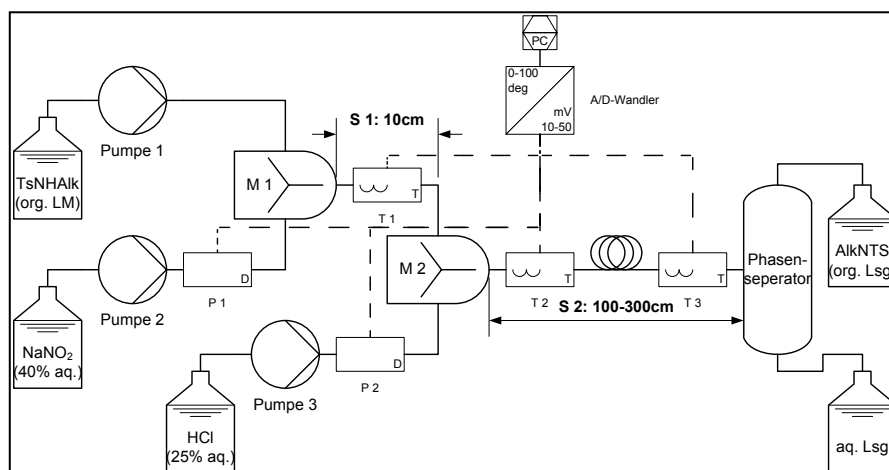


Abbildung 51: Konfiguration F für die kontinuierliche Nitrosierung, in der ausschließlich T-Stücke bzw. Y-Stücke als Reaktoren genutzt wurden (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).

Im Bezug auf Ausbeuten und Umsätze konnten keine Unterschiede zwischen den Konfigurationen, aber Auswirkungen auf den Druck, festgestellt werden. Bei der zweiten und dritten Konfiguration bildete sich im Idealfall in der ersten Reaktionsstrecke ein gleichmäßig segmentierter Fluss durch die beiden nicht mischbaren Lösungen. Bei der ersten Konfiguration dagegen entstand durch die im Stegmischer integrierten Mischelemente eine (feindisperse) Emulsion. In allen Fällen fand eine Entmischung auf den Verweilzeitstrecken oder im Sammelgefäß statt. Der Austausch von T-Stück gegen Y-Stücke blieb ohne Auswirkungen weshalb im folgenden T-Stück synonym für beide Möglichkeiten verwendet wird.



Schema 21: Verfahrensfliesschema für die kontinuierliche Nitrosierung (M 1 oder M 2: Stegmischer oder T-Stücke, p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).

Unter Verwendung eines Kreuzes als Reaktor konnten TsNHAlk, Natriumnitrit und Salzsäure simultan zusammengeführt werden. Die anschließende Verweilzeitstrecke bildete zugleich die Reaktionsstrecke. Bei dieser besonderen Konfiguration (Konfiguration G) wurden in einigen Versuchen Verblockungen im Kreuz oder kurz danach beobachtet. Vermutlich traten am Vermischungspunkt (zusammen mit der Gasentwicklung) nicht die erforderlichen gleichen Mengen von Salzsäure und Natriumnitrit auf, was zur Niederschlagsbildung führte.

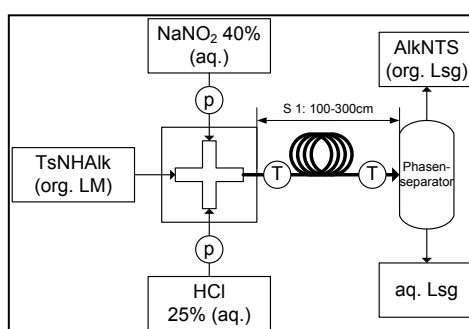


Abbildung 52: Konfiguration G für die kontinuierliche Nitrosierung, in der TsNHAlk, Natriumnitrit und Salzsäure simultan in einem Kreuz als Reaktor zusammengeführt wurden (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).

Aus der Verbindung der Aminolyse mit der Nitrosierung sollte der Gesamtprozess ursprünglich durch eine direkte Kopplung erstellt werden. In der entsprechenden speziellen Konfiguration (Konfiguration H siehe Abbildung 53) wurde im Anschluss an die Reaktionseinheit der Aminolyse in einem T-Stück ein Überschuss an Salzsäure (25 %) zugeführt und die Natriumnitrit-Lösung nach Passieren einer Reaktionsstrecke im daran

anschließenden Reaktor (T-Stück) eingeleitet. An den Reaktor schloss sich eine weitere Reaktionsstrecke an. Die Resultate sind in 4.2.2.9 zusammengefasst.

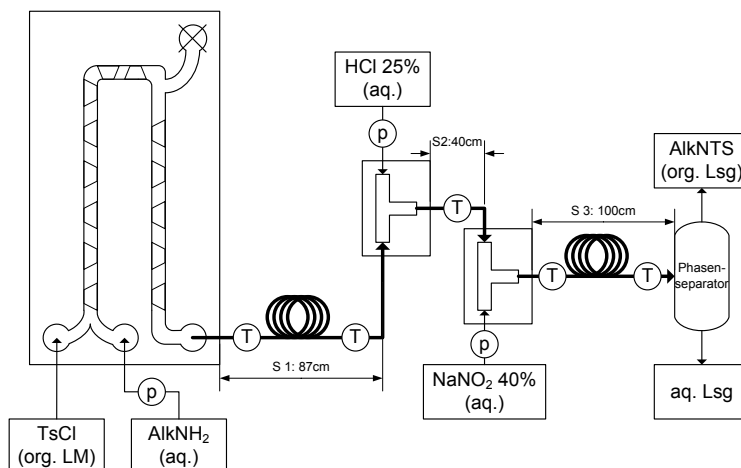


Abbildung 53: Konfiguration H für eine direkte Kopplung der Aminolyse mit der Nitrosierung und damit nur einmaliger HCl-Zufuhr, sowie ohne Phasenseparation nach der Aminolyse (p: Drucksensor, T: Temperatursensor, S: Verweilzeitstrecke).

In den fortgeschrittenen Untersuchungen wurden nur die organischen Phasen der Aminolyse (nach bereits erfolgter Neutralisation mit wenig Salzsäure) in die Reaktionseinheit der Nitrosierung geführt. Es wurde dann eine der drei beschriebenen Basiskonfigurationen (D - F) genutzt.

4.2.2.2 Überschuss an Natriumnitrit und Salzsäure

Die Überschüsse an Natriumnitrit und Salzsäure wurden in den kontinuierlichen Nitrosierungen mit μ RT meist nicht unabhängig voneinander verändert, sondern gleiche Mengen zueinander eingesetzt. Dadurch konnten Niederschlagsbildungen (wasserlöslich) effizient verhindert werden. In diesem Zusammenhang wurde auch die Zulaufreihenfolge (zum Start der Einlaufphase) wichtig, da sich Niederschläge bildeten, wenn Salzsäure bereits in die Reaktionseinheit eingebracht wurde (zuerst gepumpt) und Natriumnitrit dadurch auf einen Salzsäure-Überschuss traf. Auf die umgekehrte Reihenfolge musste daher immer geachtet werden und stets die Natriumnitrit-fördernde vor der Salzsäure-fördernden Pumpe gestartet werden. Bei der Reihenfolge war der Start der TsNHAlk-Pumpe dagegen nicht entscheidend. Für die Konfigurationsanordnung war die Reihenfolge nicht entscheidend und es konnte wahlweise TsNHAlk erst mit Natriumnitrit in der ersten Reaktionsstrecke vermischt werden und Salzsäure in der zweiten Reaktionsstrecke oder umgekehrt.

Zur Überprüfung der Ergebnisse der Voruntersuchungen aber auch bezüglich der Anwendbarkeit auch bei TsNHPr in der Nitrosierung zu PNTS wurde das Verhältnis von Natriumnitrit/ Salzsäure zu TsNHPr von 1 auf 3 eq. gesteigert. Wie bereits in den Voruntersuchungen gesehen, erhöhten sich mit dieser Steigerung der zugesetzten Äquivalente auch die Umsätze und dementsprechend leicht geringer die Ausbeuten, da weiterhin eine hohe Selektivität (> 90 %) bestand.

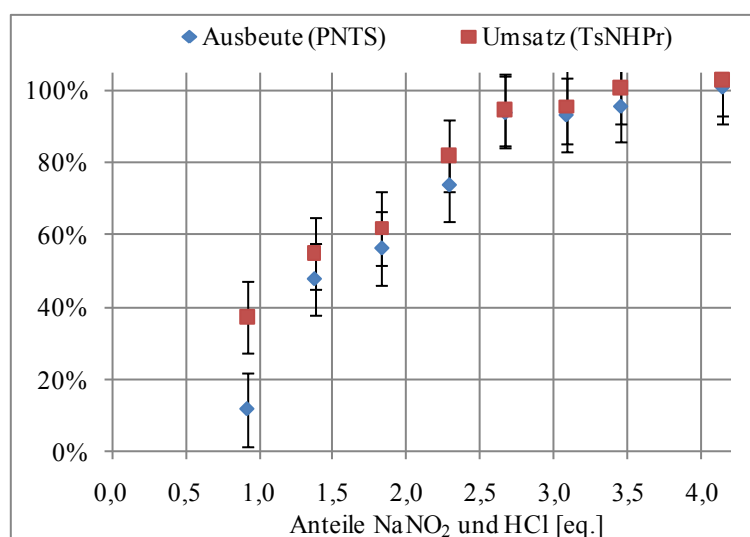


Abbildung 54: Ausbeute an *N*-1-Propyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (PNTS) bei der kontinuierlichen Nitrosierung von *N*-1-Propyl-*p*-toluensulfonamid ($3,27 \text{ mol l}^{-1}$ TsNHPr in THF, 60 ml h^{-1}) mit verschiedenen Verhältnissen von Natriumnitrit (40 % aq., 24 - 84 ml h^{-1}) und Salzsäure (25 % aq., 24 - 84 ml h^{-1}) zu TsNHPr, aber konstantem Verhältnis dieser Komponenten zueinander (Konfiguration E, S1 15 cm, S2 202 cm).

4.2.2.3 Lösungsmittel und Konzentration für TsNHAlk (AlkNTS)

Als organisches Lösungsmittel konnten ohne Einschränkungen zu den Voruntersuchungen ACN und THF verwendet werden. Gleiches galt für unterschiedliche Konzentrationen an TsNHMe in ACN oder THF zwischen $0,5$ und 3 mol l^{-1} (nahe dem Sättigungsbereich von TsNHMe und MNTS). Für die Nitrosierung zu PNTS wurden generell die aus der Aminolyse erhaltenen Lösungen an TsNHPr ($1 - 3,5 \text{ mol l}^{-1}$) ohne Konzentrationsänderung eingesetzt. Veränderungen an den wässrigen Lösungen (Natriumnitrit 40 % $\approx 7,5 \text{ mol l}^{-1}$, Salzsäure 25 % $\approx 7,5 \text{ mol l}^{-1}$) waren nicht erforderlich.

4.2.2.4 Phasenverhalten und Phasenuntersuchung

Die in den Voruntersuchungen mit ACN und THF als Lösungsmittel für TsNHAlk beobachtete Phasentrennung von organischer und wässriger Phase wurde durch die kontinuierliche Verfahrensweise nicht beeinflusst. Die Phasenvolumina entsprachen annähernd den geförderten Volumen der zugeführten organischen und wässrigen Lösungen, und > 90 % des AlkNTS lagen durchschnittlich in der organischen Phase vor. Auf weitere Untersuchungen, wie der Wasserbestimmung und der Chloridbestimmung, wurde aufgrund dieser Übereinstimmungen mit den Voruntersuchungen verzichtet.

4.2.2.5 Volumenstrom und Verweilzeit

Da die Voruntersuchungen zeigten, dass die Nitrosierung nicht völlig unabhängig von der Reaktionszeit ist, wurden generell längere Verweilzeitstrecken (bis 3 m) eingesetzt.

Die auftretende Gasbildung durch Stickoxide als Nebenreaktion von Natriumnitrit bildete für die kontinuierliche Nitrosierung mit μ RT einen unkalkulierbaren Einfluss auf die Verweilzeit und auf den tatsächlichen Volumenstrom. Aufgrund der starken Volumenänderung wurde der Volumenstrom stark erhöht, das Gas riss die Flüssigkeiten mit. Daher konnten nur generelle Aussagen über den Einfluss des Volumenstroms und der Verweilzeit auf die Nitrosierungen, auf Grundlage der berechneten theoretischen Werte ohne Berücksichtigung der Gasbildung, abgeleitet werden.

Der Reaktionsabbruch am Auslauf der Reaktionseinheit erfolgte durch Einleiten der Reaktionslösung in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung.

Der Volumenstrom wurde zwischen 90 und 540 ml h⁻¹ eingestellt, wobei der maximale Wert durch den hohen Druck von ≥ 7 bar (bzw. dem Erreichen des zulässigen Betriebsdruckes der Drucksensoren) begrenzt war. Ein Einfluss auf die Produktbildung konnte in Abhängigkeit zum Volumenstrom (Abbildung 55 links) und damit zur Verweilzeit (Abbildung 55 rechts) festgestellt werden. Während im Verweilzeitbereich von theoretisch 40 bis 100 s ein Anstieg der Ausbeuten und Umsätze vorlag, blieben hohe Ausbeuten und nahezu vollständige Umsätze über 100 s (bis ca. 200 s getestet) weitgehend konstant.

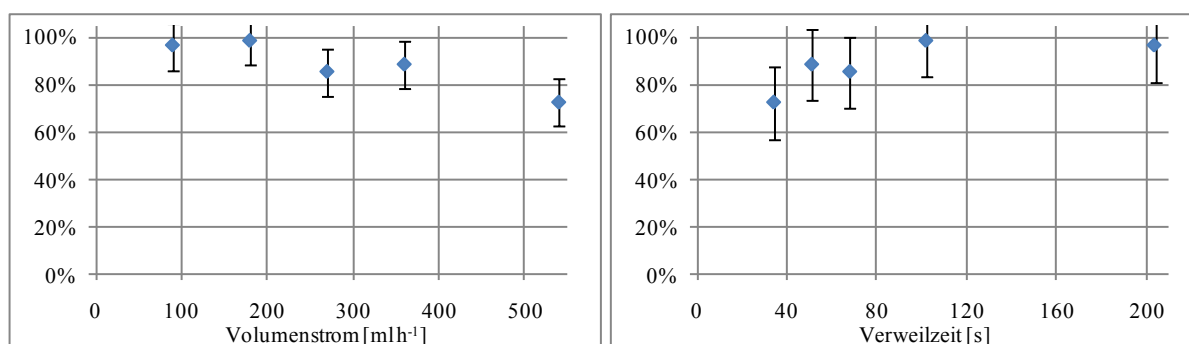


Abbildung 55: links: Ausbeuten der Nitrosierung bei unterschiedlichen Volumenströmen, rechts: Ausbeuten der Nitrosierung zu den Verweilzeiten aufgetragen (Konfiguration D, S2 262 cm, TsNHMe 3,0 mol l⁻¹ in THF, 2,5 eq. NaNO₂ 40 % aq. und HCl 25 % aq.)

4.2.2.6 Temperaturmessungen und Temperierung

Raumtemperatur konnte in der kontinuierlichen Prozessführung mit μ RT ohne Bedenken als Reaktionstemperatur genutzt werden. Die Temperaturmessungen zeigten, dass bei Prozessführung ohne Temperierung (gegen Luft) der Temperaturanstieg konfigurationsunabhängig stets unter 20 °C lag. Der Temperaturstieg setzte erst in der zweiten Reaktionsstrecke ein und veränderte sich über diese Reaktionsstrecke nur geringfügig.

Für eine Durchführung bei erhöhten Temperaturen zur Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit und auch bei Kühlung zur Unterdrückung der Nebenreaktion (Zersetzung Natriumnitrit, Bildung von Stickoxiden) stand der Effizienzverlust durch den zusätzlichen Energieverbrauch nicht im Verhältnis zum eventuellen Nutzen.

4.2.2.7 Druckmessungen

Dem Druck kommt durch die starke Bildung nitroser Gase im Reaktionsverlauf eine entscheidende Bedeutung zu. Der Druckanstieg (gegenüber Atmosphärendruck) betrug bei hohen Volumenströmen ($> 540 \text{ ml h}^{-1}$) durchschnittlich mehr als 6 bar. Durch die Gasentwicklung ergaben sich erhebliche Druckschwankungen, vereinzelt über 10 bar (bzw. sogar Überschreiten des zulässigen Höchstdruckes, wobei Drucksensoren teilweise dauerhaft geschädigt wurden).

Die durchschnittliche Druckdifferenz stieg mit zunehmender Konzentration an TsNHAlk und mit zunehmendem Volumenstrom. Die Erhöhung des Anteils an Natriumnitrit und Salzsäure

zu TsNHAlk (1 – 3 eq.) bewirkte keinen deutlichen Druckanstieg, nur die Konfiguration scheint demnach einen besonderen Einfluss auf die Gasentwicklung zu haben:

- Unter Verwendung des Stegmischers folgend zum T-Stück (Konfiguration E) lag meist ein hoher Druck vor, da die Gasbildung direkt am Anfang einsetzte und die Mischelemente dem Strom einen hohen Widerstand entgegensetzten (hydrodynamischer Radius < 1,1 mm).
- Etwas weniger Druck wurde bei der ersten Grundkonfiguration (D), die nur den Stegmischer nutzte, registriert, da das gebildete Gas nur noch ca. 1/3 der Mischelemente passieren musste; hier setzte die Nitrosierung erst nach der Einspeisung der zweiten wässrigen Lösung am zusätzlichen versetzten Eingang des Stegmischers ein.
- Da in der dritten Konfiguration (F) nur die T-Stücke und als Reaktionsstrecken Schläuche ohne Mischelemente eingesetzt wurden, lag hier der geringste Druck vor; hier bestand ein leicht höherer Innendurchmesser (1,25 mm T-Stück; 1,55 mm Schlauch).

4.2.2.8 Prozessstabilität

Für die Überprüfung, ob trotz der durch Stickoxide verursachten Volumenstrom- und Verweilzeitfluktuationen ein stabiler Betrieb der kontinuierlichen Nitrosierung mit μ RT gelingt, wurde unterbrechungsfrei für 5 h MNTS aus TsNHMe produziert und in regelmäßigem Abstand Proben genommen. Die Erprobung ergab unter konstanten Bedingungen (Tabelle 8) eine störungsfreie Prozessstabilität bei gleichbleibend hohen Ausbeuten (≥ 95 %) und annähernd vollständigen Umsätzen.

Außerdem wurde festgestellt, dass die durchschnittlichen Volumenströme der Produktlösung der Summe aus den eingestellten Volumenströmen weitgehend entsprachen.

Die Einlaufzeit für den Prozess betrug durchschnittlich ca. 20 min und die Temperatur blieb nach der Einlaufzeit nahezu konstant. Mit Prozessfortschritt war experimentbedingt ein langsamer Druckanstieg (< 500 mbar) zu verzeichnen, da die Prozesslösung durch die zunehmende Produktlösung im Sammelgefäß geleitet wurde (ansteigender Rückdruck).

Diese Untersuchung, als auch die weiteren Versuche zur kontinuierlichen Prozessführung in denen andere Bedingungen zur Anwendung kamen, zeigten, dass trotz der Stickoxidbildung eine einfache und robuste Prozessstufe mit hoher Gesamtstabilität erstellt wurde.

Tabelle 8: Unterbrechungsfreier Betriebstest der kontinuierlichen Nitrosierung von TsNHMe zu MNTS über 5 h.

Betriebsdauer	> 5 h
Konfiguration	E
Mischer für TsNHMe und Natriumnitrit Reaktor zur Nitrosierung (Salzsäure Zuführung)	T-Stück PTFE Stegmischer (0,12 ml)
S1	14,5 cm (0,3 ml)
S2	200 cm (3,8 ml)
c _{TsNHMe} (THF) Volumenstrom	3,0 mol l ⁻¹ 30 ml h ⁻¹
c _{Natriumnitrit} (40 % aq.) Volumenstrom	7,5 mol l ⁻¹ 30 ml h ⁻¹
c _{Salzsäure} (25 % aq.) Volumenstrom	7,5 mol l ⁻¹ 30 ml h ⁻¹
Ø Ausbeute ^a	101 ± 8,5 %
Theoretischer Gesamtvolumenstrom	90 ml h ⁻¹
Δp	1,5 ± 0,5 bar
ΔT ^b	8,0 ± 0,5°C
RZA	8,9 ± 1,0 kg h ⁻¹ l ⁻¹
Kapazität	0,04 ± 0,005 kg h ⁻¹

^a Die Werte wurden aus dem Durchschnitt von 12 Proben, die im Abstand von ca. 25 min genommen wurden, gebildet.

^b Die Konfiguration wurde nicht temperiert, Temperaturmessung erfolgte am Anfang von S1, sowie am Anfang und Ende von S2, sowie zu Referenzzwecken gegen Luft.

4.2.2.9 Nitrosierung im Anschluss an die Aminolyse (kontinuierlich)

Zur ursprünglich vorgesehenen direkten Verbindung der kontinuierlichen Aminolyse von TsCl mit Methylamin (ohne Phasenabtrennung) mit der kontinuierlichen Nitrosierung wurde der Aminolyselösung (nicht neutralisiert) der nötige Überschuss an Salzsäure vor der Zuführung von Natriumnitrit zugeführt. Bedingt durch Phasenbildung und Gasbildung bei der ungekühlten Aminolyse (instationär) traten jedoch erhebliche Konzentrationsschwankungen an TsNHMe im Fluss auf, wogegen eine gleichmäßige Zuführung an Natriumnitrit erfolgte. Damit war nicht mehr sichergestellt, dass die gewünschten Bedingungen (Anteile an Salzsäure und Natriumnitrit zu TsNHMe) an jedem Ort und zu jeder Zeit im System vorherrschten. Die Ausbeuten von MNTS lagen durchschnittlich unter 20 %, und hohe Mengen TsNHMe in der Produktlösung zeigten, dass dies nur in geringem Maße umgesetzt werden konnte. Zusätzlich traten starke Schwankungen in den Werten auf. Diese Ergebnisse bestätigten damit die vergleichbaren Voruntersuchungen und die dort angestellten Überlegungen zu unerwünschten Nebenreaktionen von Natriumnitrit mit Ammoniumsalzen oder Methylamin.

Wurde dagegen nur die organische Phase der Aminolyse in die Reaktionseinheit der Nitrosierung geführt, bestanden keine Unterschiede zu den Reaktionen mit Lösungen, die kommerziell bezogenes TsNHMe enthielten. Für die Nitrosierung von TsNHPr wurden ausschließlich die organischen Phasen der kontinuierlichen Aminolyse genutzt, da TsNHPr kommerziell nicht erhältlich war.

4.2.2.10 Reaktionstechnische Bewertung der Nitrosierung

Ausbeuten und Umsätze

Wie in den Voruntersuchungen wurden nahezu vollständige Umsätze, hohe Ausbeuten (> 90 %) und dementsprechend hohe Selektivitäten erreicht. Grundlegend waren ausreichende Überschüsse an Natriumnitrit und Salzsäure

Kapazitäten und Raum-Zeit-Ausbeuten

Als zusätzliche Bewertungskriterien wurde auch bei der kontinuierlichen Nitrosierung erneut die Kapazität (K) und die Raum-Zeit-Ausbeute (RZA) herangezogen, die durch Verwendung der μ RT Werte von K bis zu 6 kg h^{-1} und der RZA bis $47 \text{ kg h}^{-1} \text{ l}^{-1}$ erreichte. Hier wirkte sich vor allem das geringe Reaktionsvolumen (4,2 ml), aber auch der eingestellte Volumenstrom von bis zu 630 ml h^{-1} aus. Aufgrund der beschriebenen Drucklimitierung (Sensorgrenze von 7 bar überschritten) konnte für diesen Volumenstrom aber die Prozessstabilität mit diesen Bauteilen nicht gewährleistet werden. Einen beispielhaften Einblick über weitere erreichte RZA-Werte gibt Tabelle 14 im Anhang. Bei stabilen Bedingungen wurden aber bereits für K bis zu 2 kg h^{-1} und für die RZA bis zu $24 \text{ kg h}^{-1} \text{ l}^{-1}$ erreicht.

Unterschiede zwischen MNTS und PNTS waren in den experimentellen Werten aufgrund leicht unterschiedlicher Ausbeuten (und teils unterschiedlicher Bedingungen) nicht erkennbar, aber aufgrund der leicht höheren molaren Masse besitzt bei identischen Bedingungen und Ergebnissen PNTS rechnerisch höhere Werte.

Wie für die Aminolyse (siehe Kapitel 4.1.2.11) gelten diese Werte nicht absolut, sondern vielmehr als untere Grenze, da mit anderer technischer Auslegung und insbesondere bei Vervielfachung der Reaktionsstrecken ein enormes Steigerungspotential gegeben ist.

4.2.2.11 Aufarbeitung und Prozessintegration

Durch Anwendung der in den Voruntersuchungen erprobten, durch einmaliges Waschen der organischen Phase nach Phasenseparation mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung,

einfachen Aufarbeitung, konnten geeignete Lösungen AlkNTS zur Nutzung bei der Diazoalkanfreisetzung hergestellt werden.

Problematisch war die sichere Handhabung der als Nebenprodukte entstandenen Stickoxide. Die μ RT bot hierbei den besonderen Vorteil, dass die nitrosen Gase im System zurückgehalten wurden. Die Abführung konnte gezielt im Sammelgefäß (bzw. Separator) erfolgen, indem ein Abluftschlauch angebracht wurde. Mit einem auf Gasdichtheit geprüften System könnte dadurch die Sicherheit soweit erhöht werden, dass sogar ein Betrieb außerhalb des Abzugs denkbar wäre.

Eine direkte Gasableitung in die Außenluft setzt aber voraus, dass keine gefährlichen Emissionen vorliegen. Da mit dem experimentellen Aufbau für die kontinuierliche Nitrosierung stets im Abzug gearbeitet wurde, war eine gesonderte Reinigung des Abluftstromes nicht nötig. Die einfachste Reinigung bei Betrieb ohne Verwendung des Abzuges wäre die mehrfache Durchleitung des Gasstromes durch Kalkmilchlösungen in Gaswaschflaschen (evtl. mit Gasstromüberwachung). Alternativ, technisch aber aufwendiger, wäre auch der Einsatz von Aktivkohlefiltern oder speziellen Gaswäschern möglich.

Die Aufarbeitung der wässrigen Phase war durch (vorsichtige) Neutralisation mittels Natriumhydrogencarbonat gekennzeichnet. Anhand der CO_2 -Entwicklung und des pH-Wertes konnte der Fortschritt verfolgt werden. Falls sichergestellt wird, dass keine gefährdenden Substanzen (z. B. toxisches Natriumnitrit) mehr enthalten sind, kann über die reguläre Abwasseraufbereitung entsorgt werden. Die Acidität der wässrigen Phase (vor der Zugabe von Natriumhydrogencarbonat) könnte u. U. genutzt werden, um die Reaktionslösung im Anschluss an die Aminolyse zu neutralisieren, anstatt dort (frische) Salzsäure (37 %) zuzuführen. Dadurch wären weitere Einsparungen im Gesamtprozess denkbar.

Die Prozessintegration war insgesamt unproblematisch, da neutrale organische Lösungen an AlkNTS für die mit alkoholischer Kaliumhydroxid durchgeführte Freisetzung der Diazoalkane bereitgestellt werden konnten.

4.3 Freisetzung und Nutzung der Diazoalkane aus AlkNTS

Für kommerziell bezogenes MNTS wurde bereits ein kontinuierliches Verfahren mit μ RT, das eine sichere Nutzung von Diazomethan ermöglichte, erprobt [1; 2]. Dadurch konnten die Handhabung und Lagerung des gefährlichen Diazomethans vermieden werden. Es lag stets nur eine sicherheitstechnisch irrelevante Menge an Diazomethan im Reaktionssystem (inneres Volumen 1 - 5 ml) vor.

In der ursprünglichen Methode wurden Lösungen von MNTS ($< 0,4 \text{ mol l}^{-1}$) in Carbitol mit Lösungen von Kaliumhydroxid ($1,5 \text{ eq.}$, bis $1,5 \text{ mol l}^{-1}$ in Isopropanol) im Stegmischer zur Reaktion gebracht. Das dadurch gebildete Diazomethan wurde direkt in der Modellreaktion zu Benzoessäuremethylester durch Zuführung von Benzoessäurelösung ($3,7 \text{ eq.}$, bis $1,5 \text{ mol l}^{-1}$) genutzt.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurde diese Methode leicht vereinfacht - ohne Verlust des großen sicherheitstechnischen Vorteils - angewandt. Die eingesetzte Konfiguration (Konfiguration I, Abbildung 56) wurde nicht variiert. Die verdünnte organische Lösung der Nitrosierung (AlkNTS) wurde mit Kaliumhydroxid (in Isopropanol bzw. wässrig) im Stegmischer vereinigt. Nach Passieren einer nachfolgenden Verweilzeitstrecke wurde die Reaktionsmischung zur Diazoalkan-Bildung in eine gerührte Benzoessäurelösung geleitet. In Ausnahmefällen wurde auch, wie im ursprünglichen Verfahren, die Benzoessäurelösung in einem T-Stück (mit einer weiteren Verweilzeitstrecke) zugeführt.

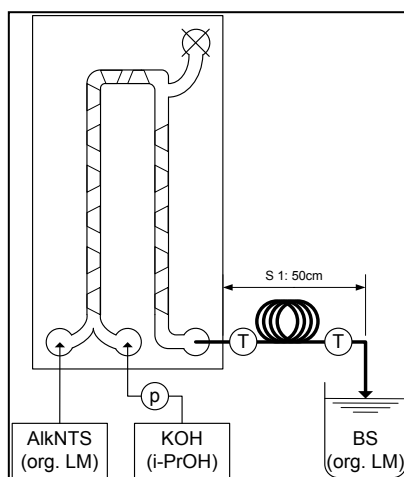
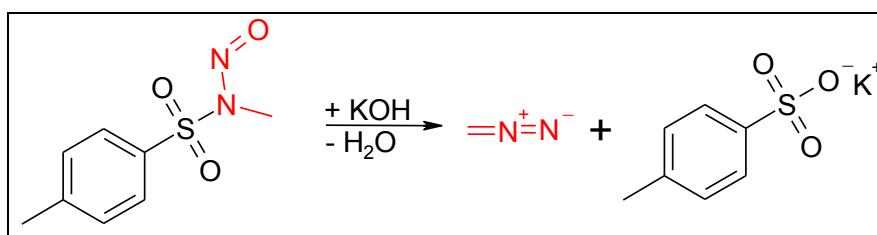


Abbildung 56: Konfiguration I zur Diazoalkan-Freisetzung aus AlkNTS und Kaliumhydroxid und direkt folgender Reaktion durch Einleitung in eine Benzoessäurelösung (BS).

4.3.1 Freisetzung und Nutzung von Diazomethan aus MNTS

Durch die Freisetzung von Diazomethan aus MNTS mit alkoholischer Kaliumhydroxid bildete sich als Nebenprodukt Kalium-*p*-toluensulfonat (Schema 22) und (durch Reaktion mit Benzoesäure teils Kaliumbenzoat. Die Bildung dieser Salze bzw. die geringe Löslichkeit der zu methylierenden Modellkomponente (Benzoesäure) schränkten die Wahl des Lösungsmittels und der verwendbaren Konzentrationen maßgeblich ein, insbesondere, da in den Mischungen kein wässriger Anteil enthalten war. Beim ursprünglich angewandten Verfahren [1; 2] traten deshalb schon bei Konzentrationen an MNTS in Carbitol unter $0,4 \text{ mol l}^{-1}$ Niederschläge und Verblockung bei der Benzoesäurezuführung auf. Durch die Einleitung in die Benzoesäurelösung konnten Konzentrationen bis 1 mol l^{-1} MNTS eingesetzt werden.



Schema 22: Diazomethan-Bildung aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid mit Kaliumhydroxid.

Die organischen Lösungen enthielten nach der Nitrosierung THF bzw. ACN als Lösungsmittel, die noch geringere Löslichkeit für Salze als Carbitol zeigten und Diazoalkan-Nutzung erst in Konzentrationen unter $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ möglich machten. Durch Verdünnung der experimentellen MNTS-Lösungen mit Carbitol auf ca. 1 mol l^{-1} waren diese ebenfalls verwendbar. Reaktion mit MNTS-Lösung aus der Nitrosierung, die auf $0,6 \text{ mol l}^{-1}$ mit Diethylether verdünnt wurde, konnte kurzzeitig kontinuierlich angewandt werden, da aber nach unbestimmter Zeit Verblockung auftraten, bestanden zu hohe Konzentrationen in Diethylether für einen störungsfreien Betrieb des Verfahrens.

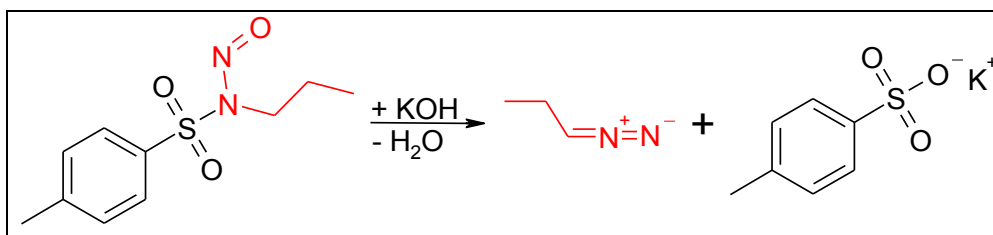
Die Ausbeuten an Diazomethan lagen trotz vollständigem Umsatz des MNTS im ursprünglichen Verfahren bei durchschnittlich 65 % (Schwankungsbereich von $\pm 15 \%$). Die Umsätze mit den verdünnten Lösungen der Nitrosierung waren quantitativ und es wurden vergleichbare Ausbeuten (ca. 60 %) erzielt. Es konnte in diesen Untersuchungen festgestellt werden, dass als Nebenprodukt TsNHMe auftrat. Das Kaliumhydroxid bewirkte demnach teilweise auch die Denitrosierung (die Rückreaktion der Nitrosierung) [93]. Partiellen

Einfluss könnten auch die Lösungsmittel Carbitol und Isopropanol oder auch die Benzoesäure haben, da die gezielte Denitrosierung gut durch weiche Basen, wie Triethylamin, und Säuren (auch Lewissäuren) [93], gelingt. Wie bereits im ursprünglichen Verfahren führte auch die Anwendung wässriger Kaliumhydroxid nicht zu einer relevanten Diazomethan-Bildung für die effiziente Anwendung ($< 20\%$). Dass der nahezu vollständige Umsatz des MNTS maßgeblich aus dem Zerfall zu TsNHMe (starke Denitrosierung) herrührte wurde aber erst in diesen Studien als eine der Hauptursachen erkannt.

Für die geringen Mengen ($< 5\%$ Flächenanteil im HPLC-Chromatogramm) anderer Nebenprodukte, die ebenfalls auftraten, wurden keine gesonderten Untersuchungen vorgenommen. Durch die Untersuchungen zur Diazo-1-propan-Nutzung (4.3.2) bestand aber die Annahme, dass diese aus Reaktionen von Diazomethan mit Carbitol oder Isopropanol, durch Methyletherbildung an der Hydroxidgruppe herrühren könnten.

Mit anderen Basen, die eine bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln als Kaliumhydroxid besitzen, konnte MNTS in Handversuchen nicht zur Umsetzung gebracht werden. Von den getesteten Basen (Triethylamin, Trioctylamin, 1-Methylimidazol und Diazabicycloundecan (DBU)) bildete DBU eine Ausnahme, da Denitrosierung von MNTS zu TsNHMe innerhalb kurzer Zeit ($< 15\text{ min}$) auftrat.

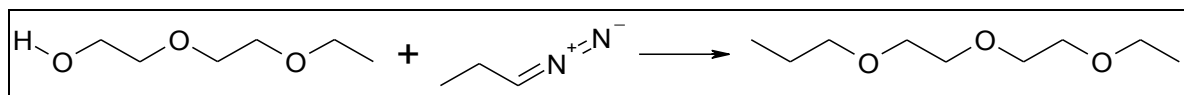
Für Diazomethan erfolgten mit kommerziell bezogenem MNTS (nur in Carbitol gelöst), Vergleichsversuche zum ursprünglichen Verfahren, die die Ergebnisse bestätigen. Zudem bestanden keine Unterschiede, ob das eingesetzte MNTS aus der Nitrosierung von kommerziellem TsNHMe stammte oder aus der Aminolyse von TsCl mit Methylamin und der Nitrosierung des experimentell gewonnenen TsNHMe.



Für die Nutzung von Diazo-1-propan wurde stets das experimentell hergestellte PNTS (ausgehend von TsCl) eingesetzt. Die PNTS-Lösungen der Nitrosierung wurden auf Konzentrationen zwischen 0,4 und 1 mol l⁻¹ verdünnt und in der beschriebenen Konfiguration (siehe Kapitel 4.3) mit Kaliumhydroxid zur Diazo-1-propan-Erzeugung genutzt. Die Einleitung in eine Benzoessäurelösung wurde wieder als Modellreaktion genutzt, um gebildetes Diazo-1-propan sicher zu zerstören und die Bildung durch Analyse des Benzoessäure-1-propylesters beurteilen zu können. Die Umsetzung des PNTS war vollständig, aber die Ausbeute an Ester lag unter 30 %. Die HPLC-Chromatogramme zeigten, dass drei Nebenprodukte einen erheblichen Mengenanteil neben dem Benzoessäure-1-propylester ausmachten, wovon der größte Anteil auf TsNHPr entfiel. Als Nebenprodukte wurden *p*-Toluensulfonsäurealkylester aus der Reaktion von TsOH mit Diazoalkanen postuliert. Damit diese im Mengenbereich der Nebenprodukte gebildet werden, wären größeren Mengen freien TsOH nötig. Deshalb wurde die Bildung von *p*-Toluensulfonsäure-1-propylester und *p*-Toluensulfonsäure-2-propylester wurde überprüft. Dafür wurden diese als Referenzmaterialien aus TsCl mit 1-Propanol bzw. Isopropanol durch Kochen unter Rückfluss hergestellt. Durch Vergleich der erzielten Chromatogramme stellte sich heraus, dass bei der Diazo-1-propan-Nutzung *p*-Toluensulfonsäure-1-propylester ebenfalls in kleinen Mengen als Nebenprodukt gebildet wurde, welcher jedoch nicht eines der gesuchten Nebenprodukte in größerer Menge darstellte. Begründen lässt sich die geringe Menge mit der höheren Säurestärke von TsOH gegenüber Benzoessäure. Gebildetes TsOK kann daher durch Zugabe zur Benzoessäure-Lösung nicht verändert werden und damit dem Gleichgewicht entsprechend nur wenig TsOH für die Bildung von *p*-Toluensulfonsäurealkylestern mit Diazoalkanen bilden. Die Freisetzung der Säure aus einem Salz wäre nur mit größerer Säurestärke möglich. Umgekehrt bildet sich Kaliumbenzoat erst bei überschüssigem

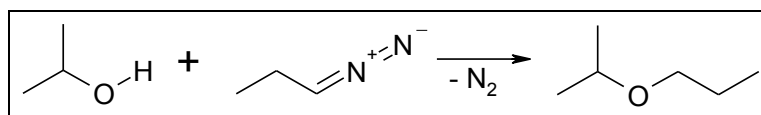
Kaliumhydroxid und es steht ausreichend freie BS für die Bildung von Benzoessäurealkylester mit Diazoalkanen zur Verfügung.

Daraufhin wurden die weiteren Reaktionsmöglichkeiten der Diazoalkane mit anderen Komponenten der Lösung überprüft. Eine Reaktion mit THF oder ACN konnte anhand des allgemeinen Reaktionsspektrums der Diazoalkane (Abbildung 7) ausgeschlossen werden. Durch weitere Untersuchungen konnten die Ether des Isopropanols bzw. Carbitols aus der Reaktion mit Diazo-1-propan den beiden gesuchten Nebenprodukten klar zugeordnet werden. Die Etherbildung von Alkoholen mit Diazoalkanen stellt allgemein eine wichtige Anwendungsmöglichkeit dar, findet bei Diazomethan aber stets unter Anwendung eines Katalysators statt. Die Überprüfung der Etherbildung konnte mangels Referenzsubstanzen nur indirekt erfolgen, da insbesondere Isopropanol zum Lösen des Kaliumhydroxids als essentiell angesehen wurde und dem Carbitol die wichtige Funktion der Löslichkeitserhöhung für Salze zukommt. Indem die Menge des jeweiligen Lösungsmittels für Benzoessäure geändert wurde, änderte sich die Verteilung der Nebenprodukte. Mit Benzoessäure in Carbitol erhöhte sich die Menge an 1-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-propan (Schema 24).



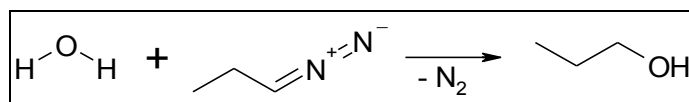
Schema 24: Reaktion von 2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethanol (Carbitol) mit Diazo-1-propan zu 1-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-propan.

In Isopropanol lag eine erhöhte Menge an 2-Propyl-1-propylether (Schema 25) und in Dimethyldiethylenglycolether beide Nebenprodukte in geringer Menge vor.



Schema 25: Reaktion von Isopropanol mit Diazo-1-propan zu 2-Propoxy-propan (2-Propyl-1-propylether).

Das Entstehen des Nebenproduktes mit Isopropanol wird beim Einsatz wässriger Kaliumhydroxid vollständig verhindert, insgesamt wurden aber geringere Ausbeuten (< 20 %) an Benzoessäure-1-propylester erhalten. Die mögliche Bildung von 1-Propanol aus Diazo-1-propan und Wasser (Schema 26) konnte nicht mit der HPLC-Analyse erfasst werden.



Schema 26: Reaktion von Wasser mit Diazo-1-propan zu 1-Propanol.

Durch die stöchiometrische Bildung von Wasser bei der Diazoalkan-Bildung und die Anwesenheit von Wasser in den verwendeten Kaliumhydroxid-Pellets (85 %) zur Herstellung der Isopropanol-Lösung, kann eine Reaktion des Diazo-1-propans zu 1-Propanol nicht ausgeschlossen werden. Die begrenzte Ausbeute kann daher nicht zwangsläufig nur auf die Etherbildung mit Carbitol, Isopropanol oder die Denitrosierung zurückgeführt werden.

Ausgehend von den Untersuchungen zu Nebenprodukten der Diazo-1-propan-Nutzung wurden auch bei der Diazomethan-Bildung aus MNTS die Lösungsmittel für Benzoesäure ausgetauscht und aufgrund der Veränderungen der Chromatogramme analoge Nebenprodukte (Methyl-2-propylether und 1-(2-Ethoxy-ethoxy)-2-methoxy-ethan), aber in weitaus geringerer Menge (nur Spuren) identifiziert.

4.4 Prozessführung

Zusätzlich zur Gestaltung der Syntheseschritte zur kontinuierlichen Durchführung mit μ RT wurde stets auch die Zusammenfassung zu einem Gesamtverfahren (Abbildung 57) angestrebt. Die wichtigsten Rahmenpunkte dafür wurden in eine einfache Übersicht gebracht und ergänzende Betrachtungen durchgeführt.

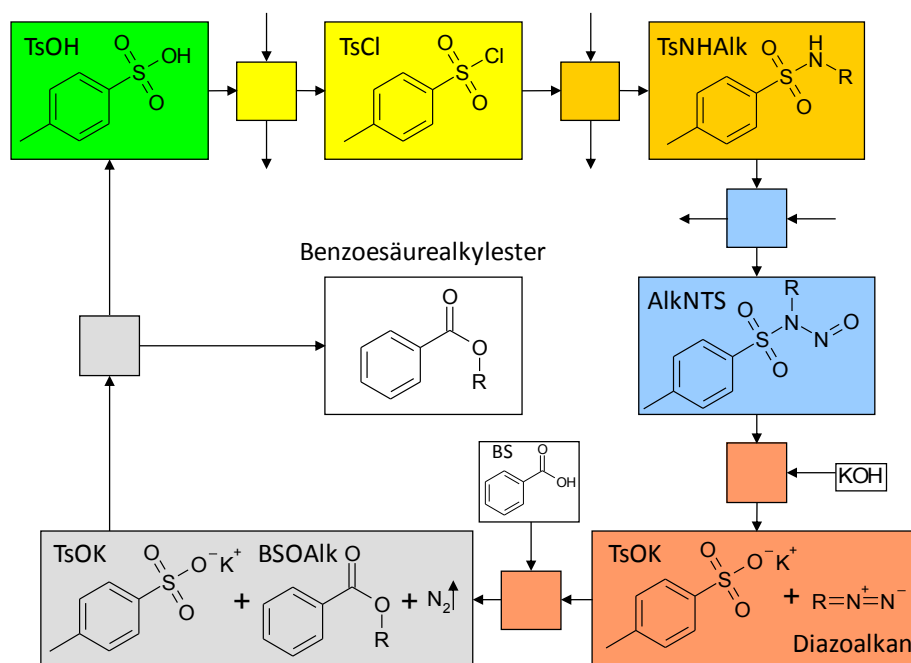


Abbildung 57: Angestrebter Gesamtprozess zur effizienten Diazoalkan-Nutzung, der eine Regeneration des Nebenproduktes (TsOK) beinhaltet, welche jedoch nicht Teil dieser Arbeit war.

4.4.1 Prozessstufeneinheiten

Die Ergebnisse zeigten, dass die drei Prozessstufen als eigenständige Module angesehen werden können.

Das **erste Modul** umfasst die kontinuierliche **Aminolyse** von TsCl mit Alkylaminen (2,5 - 3 eq. zu TsCl) sowie die nachfolgende Neutralisation mit geringen Mengen Salzsäure (0,6 - 1,1 eq. zu TsCl) mit μ RT. Ein stabiler Betrieb mit hoher RZA ist mit einem erprobten Volumenstrom bis 1080 ml h^{-1} , bei Einsatz einer aktiven Kühlung und ausreichender Länge der Reaktionsstrecke, gewährleistet. Am Modulauslass wurde unter hoher Produktbildung (Ausbeute TsNHAlk > 95 %) und Konzentrationserhalt sowie ohne stärkere Verunreinigung durch Chloridionen oder Wasser in der organischen Lösung eine zweiphasige Mischung erhalten. Im Modul kann eine der drei Grundkonfigurationen (A - C, siehe Kapitel 4.1.2.1) genutzt werden.

Das **zweite Modul** beinhaltet die **Nitrosierung** der überführten TsNHAlk-Lösung mit Natriumnitrit und Salzsäure in gleichen Mengen (2,5 - 3 eq. zu TsNHAlk). Die Bildung von gasförmigen Stickoxiden begrenzte den verwendbaren Volumenstrom durch hohen Druck. Am Auslass konnten eine zweiphasige Lösung aufgefangen und die Stickoxide kontrolliert mittels Abluftschlauch sicher abgeleitet werden.

Die drei Grundkonfigurationen (D - F, siehe Kapitel 4.2.2.1) für die Nitrosierung sind gleichwertig geeignet und eine lange Verweilzeitstrecke hat sich als praktikabel herausgestellt (Fluktuationen im Volumenstrom durch Stickoxide wurden etwas verringert). Das Produkt konzentriert sich in der organischen Phase, in der zusätzlich nur geringe Mengen an Verunreinigungen (Chloridionen oder Wasser) vorlagen.

Im **dritten Modul** zur **Diazoalkan-Nutzung** wurde die von der Nitrosierung überführte Lösung von AlkNTS (mit organischem Lösungsmittel, wie Carbitol oder Diethylether verdünnt) mit Kaliumhydroxid (1,5 eq. zu AlkNTS in Isopropanol gelöst) zusammengebracht (Konfiguration I bestehend aus Stegmischer mit anschließenden Verweilzeitstrecke von 50 cm). Die Diazoalkan enthaltende Lösung wurde in eine gerührte Benzoessäurelösung geleitet. Mit dieser Modellreaktion konnte das Diazoalkan gut erfasst und gleichzeitig sicher abgefangen werden. Da unverbrauchtes Kaliumhydroxid ebenfalls durch Benzoessäure gebunden wurde, fand zugleich der Abbruch der Diazoalkan-Bildung statt. Für die zukünftige Herstellung anderer Produkte ist das gelöste Diazoalkan in andere Edukte zu leiten. Falls Diazoalkan im Überschuss benötigt wird, muss dies nachträglich durch Einleitung einer organischen Säure (wie Benzoessäure oder Essigsäure) vernichtet werden, und entstehende Gase durch Gaswaschflaschen mit Säure geleitet werden. Mit einem gasdichten System wäre dann der Betrieb außerhalb eines Abzuges möglich.

4.4.2 Prozessstufenübergang

Für die Übergänge zwischen den Prozessstufen konnten mit Hilfe der Ausnutzung von Entmischungsphänomenen (flüssig - flüssig Phasenabscheidung) sehr einfache und etablierte Methoden angewandt werden.

Die zweiphasige Lösung aus dem **Aminolysemodul** musste für die Nitrosierung mit einem einfachen Übergangsschritt vorbereitet werden, da Emulsionsbildung zu Trübungen und schlechter Phasenabscheidung führt. Durch kurzzeitiges intensives Vermischen der gesammelten Lösung wird homogenisiert und die Trennung verbessert (schnelle Abscheidung

klarer Phasen). Nach anschließender Phasenseparation ergab sich bereits die Produktlösung mit technischer Reinheit bzw. Qualität, die durch Bearbeitung mehrerer Sammelösungen (chargenweise, semikontinuierlich) zur Nitrosierung genutzt werden konnte. Die kontinuierliche Überführung zur Nitrosierung ist mit einer geeigneten Mixer-Settler-Apparatur denkbar. Als Entsorgungsprodukt fielen lediglich wässrige Lösungen mit neutral bis leicht saurem pH-Wert, die Alkylaminhydrochlorid enthielten, an.

Sowohl die zweiphasige Rohlösung als auch die abgetrennte Produktlösung waren für die spätere Verwendung lagerfähig (min. mehrere Wochen). Die Verwendung der TsNHAlk-Lösung muss daher nicht zwingend auf die Nitrosierung beschränkt werden.

Die zweiphasige Lösung aus dem **Nitrosierungsmodul** konnte aufgrund der guten Trennung ohne nachträgliche Vermischung separiert werden (Durchleitung der freigewordenen Stickoxide führt zu Homogenisierung). Gesammelte organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen und konnte durch Verdünnen mit organischen Lösungsmitteln direkt zur Diazoalkan-Freisetzung eingesetzt werden. Die kurzfristige Aufbewahrung der gewaschenen unverdünnten Lösungen war möglich. Zu beachten ist aber eine rasche Denitrosierung mit Methanol und evtl. mit anderen Alkoholen oder Carbitol, wodurch eine vorbereitende Verdünnung für die Diazoalkan-Nutzung die weitere Lagerung ausschließt.

4.4.3 Elektronische Prozessüberwachung

Abgestimmt auf die einzelnen Prozessstufen erfolgte die Entwicklung eigenständiger Programme, unter Nutzung der Software Agilent Vee Pro 8.5 und Microsoft Excel.

Grundanforderungen für die Programme

- Datenaufzeichnung der Temperatur- und Drucksensoren sowie der steuerbaren Pumpen [RS 232-Kommunikation, fehlerfreies Anzeigen, Speichern]
- Fehleraufzeichnung mittels log (Programm- und Datenfehler)
- Nullpunktabgleich zur Minimierung der Grundabweichung von Sensordaten
- Akustischer und visueller Alarm bei Überschreitung festgelegter Grenzwerte

Zusätzliche Funktionen für die Programme

- Direktanzeige für Sensoren [automatische Datensicherung]
- Pause der Messung oder Anzeige

- Statusleiste [Zeit, Messpunkte, Logbuchinformationen] und Menüleiste [Funktionen, Datei, Daten, Protokoll]
- Regulation der Ausleserate (zeitlicher Datenpunktabstand)
- Protokollaufzeichnung [Start, Stop, Datahandling]
- Stopuhr mit mehrfachem Rundenspeicher und dadurch erweiterte Funktionen, wie die Erstellung eines Ereignisprotokolls [Spülung, Einlaufphase - gestartet, beendet, etc.]
- Optionale Sicherheitsmaßnahmen für eine Verknüpfung zur Pumpensteuerung; diese Funktion umfasste die Auswahl der mit der Pumpensteuerung verknüpften Sensoren und eine Drosselung oder Abschaltung abhängig von Grenzwertschwellen (Min, low, high, Max) und der Dauer der Schwellwertüberschreitung
- Angepasstes XY-Diagramm für die ausgewählten Sensoren und Anzeige der Digitalwerte und Füllbalken

Erweiterte Datenbearbeitung

- Datenanzeige, Berechnungen oder deren Löschung
- Markierung von Messabschnitten, gesonderte Speicherung mit eigener Zeitachse
- Datenübertragung zu Excel inklusive Diagrammerstellung

Konfigurationsmenü für Sensoren und Pumpen

- Freie Bezeichnungen für die Sensoren
- Erweiterung der Überwachung der Grenzwerte von Sensoren durch benutzergesteuerte Festlegung

Die simultane Ausführung mehrere Programme mit gleichzeitigem Zugriff auf die Sensoren und Pumpen konnte aus rechentechnischen Gründen nicht erfolgen. Die Entwicklung eines Programms, das die gleichzeitige Messung und Steuerung bei Durchführung von mehreren Prozessstufen ermöglichte, erforderte auch eine individuelle Auswahl der Komponenten für die Prozessgestaltung (Konfigurationsmenü, Parallelmessung, Fenstersteuerung) und zugleich eine fehlerfrei funktionierende prozessgetrennte Überwachung. Die Programmierung erfordert daher eine zunehmende Komplexität, die bereits begrenzt umgesetzt werden konnte.

4.4.4 Abschließende Aufarbeitung und Rückgewinnung

Die Lösungen, die nach der Umsetzung mit Diazoalkan resultierten, bestanden aus mindestens acht Komponenten. Dadurch ergibt sich ein erhöhter Anspruch an die Aufarbeitung. Die enthaltenen Lösungsmittel in abnehmender Menge waren Carbitol oder Diethylether > Isopropanol > THF oder ACN > Wasser. An Salzen fielen Kalium-*p*-toluensulfonat (TsOK) und Kaliumbenzoat an. Überschüssige Benzoesäure, der Benzoesäurealkylester und Verunreinigungen wie TsNHAlk lagen gelöst vor.

Im Anschluss an die Diazoalkan-Nutzung bildet die Produktabtrennung zunächst das zentrale Element für die Aufarbeitung. Die, in dieser Arbeit angewandte Modellreaktion mit Benzoesäure, hatte beispielhaft den gebildeten Benzoesäurealkylester als Wertprodukt. Eine generelle Aufarbeitung wurde, aufgrund der einfachen direkten Analyse der Benzoesäurealkylester in Lösung, nicht vorgenommen. Für die individuellen Produkte aus der Umsetzung mit Diazoalkanen in anderen Reaktionen muss eine auf deren Eigenschaften abgestimmte Aufarbeitung erfolgen.

Daran muss sich grundsätzlich auch das Vorgehen zur möglichen Aufarbeitung und Rückgewinnung von anderen Komponenten orientieren. Da ein kontinuierlicher Prozess zudem erst ab einer bestimmten Betriebsdauer den regulären diskontinuierlichen Synthesen in der ökologischen und ökonomischen Effizienz überlegen ist, müssen z. T. erhebliche Mengen (je > 3,5 mol bzw. mehrere kg pro Tag bei einem Volumenstrom für die Diazoalkan-Nutzung von 200 ml h⁻¹) einkalkuliert werden.

Insbesondere eine Vervollständigung zu einem Gesamtprozesses wie er in Abbildung 57 gezeigt ist, der die **Rückgewinnung** des Nebenproduktes der Diazoalkan-Freisetzung, das **Kalium-*p*-toluensulfonat (TsOK)** und dessen Regeneration zum TsCl für die erneute AlkNTS-Produktion beinhaltet, bedeutet, aufgrund der äquimolarer Bildung zum Diazoalkan, einen enormen Verfahrensgewinn und eine weitere Vermeidung deutlicher Abfallmengen. TsOK lag nach der Diazoalkan-Freisetzung gelöst (in Carbitol bis zu 1 mol l⁻¹) aber auch zu Teilen im, mit Benzoesäure entstandenen, Niederschlag gefällt vor. Für eine Abtrennung in Form des anfallenden Salzes empfiehlt sich als einfache technische Lösung, unter Ausnutzen von Entmischungsbereichen durch Zusetzen einer weiteren Komponente, das Aussalzen. Generell sollte TsOK bzw. TsOH durch Übersättigung, z. B. mit Zuckern, kosmotropen Salzen oder PEGs, abzuscheiden sein. In einem ähnlichen Beispiel konnte für ein System Glycerin/ TsOH mit Schwefelsäure eine Anreicherungsphase bzw. Aussalzen festgestellt werden [127]. Die Isolierungsmethoden machen z. T. die Überführung in freies TsOH,

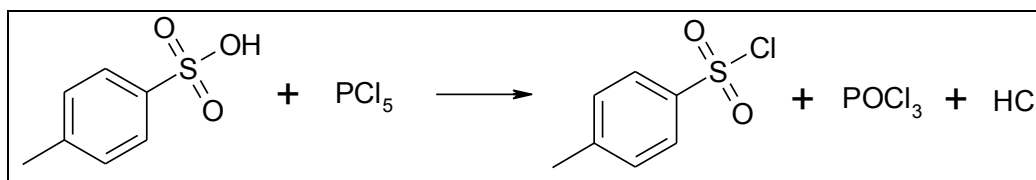
mithilfe einer entsprechend starken Säure nötig bzw. nutzen diese Überführung. Die Isolierung mittels Extraktion, Destillation oder anderer (i. A. thermischer) Trennverfahren wird ebenfalls dadurch ermöglicht.

Eine **Rückgewinnung von Benzoessäure (BS)** für den erstellten Prozess ist sinnvoll, da gegenüber dem generierten und genutzten Diazoalkan ein deutlicher Sicherheitsüberschuss eingesetzt wurde und daher nur ein Bruchteil auf die Beispielreaktion zu dem Wertprodukt (Benzoessäurealkylester) entfällt. Die Rückgewinnung könnte zu erheblichen Einsparungen führen, muss aber mit dem niedrigen Grundpreis von Benzoessäure konkurrieren. Da bei der Diazoalkan-Nutzung Niederschläge erst mit Benzoessäure auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass dort (durch Übersättigung) die Hauptmenge an Benzoessäure bzw. Kaliumbenzoat (BSOK) anfällt und Filtration eine einfache Isolierung ermöglicht. Wie für TsOK bilden Aussalzen und evtl. noch Überführung von BSOK in freie Benzoessäure den nahe liegenden Lösungsansatz zur Rückgewinnung. Eine Trennung von Benzoessäure und TSOH kann auf Basis der deutlich unterschiedlichen Säurestärken oder Wasserlöslichkeiten erfolgen [128–131].

Die Abtrennung und Rückgewinnung der Benzoessäure bleibt u. U. auch bei der Diazoalkan-Umsetzung mit anderen Substanzen zu individuellen Wertprodukten relevant, da häufig das Diazoalkan als Überschusskomponenten eingesetzt wird und eine sichere und kontrollierbare Vernichtung auf Basis der vorgestellten Modellreaktion mit Benzoessäure im Überschuss (oder alternativ mit Essigsäure) sich anbietet.

Während Benzoessäure direkt nach der Rückgewinnung wieder zur Diazoalkan-Umsetzung bzw. sicheren Vernichtung eingesetzt werden kann, muss TSOH noch zum TsCl derivatisiert werden. Diese Derivatisierung erfolgt typischerweise mit Chlorierungsmittel, wie Phosphorpentachlorid (PCl_5 siehe Schema 27) oder Thionylchlorid (SOCl_2), sowie beispielsweise auch mit Oxalylchlorid (CO_2Cl_2) oder Triphosgen.

Aufgrund der Eigenschaften dieser Chlorierungsmittel [132–135], und den angewandten Techniken (z. B. Produktfällung), Methoden (z. B. starke Überschüsse der Chlorierungsmittel) und Bedingungen (z. B. Lösungsmittelfrei) zur Darstellung von TsCl aus TSOH oder auch Alkali-*p*-toluensulfonat (Alkali = Natrium oder Kalium) mit den Chlorierungsmitteln (Beispiele [77; 136–138]), muss bislang weiterhin die diskontinuierliche Durchführung genutzt werden.



Schema 27: Darstellung von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) aus *p*-Toluensulfonsäure (TsOH) am Beispiel des Phosphorpentachlorids.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein kontinuierlicher Prozess unter Verwendung von Mikroreaktionstechnik (μ RT) für die Produktion der Diazoalkan-Vorstufen, *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (MNTS) und *N*-1-Propyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamid (PNTS), entwickelt und auf die Nutzung (Freisetzung und direkte Umsetzung aus den Vorstufen) der Diazoalkane, Diazomethan und Diazo-1-propan, mit μ RT abgestimmt.

Durch die Nutzung der μ RT konnten einige der Vorteile der μ RT, die bereits für dieses innovative Forschungsgebiet der Chemie in mikrostrukturierten Reaktoren beschrieben wurden, für den Prozess genutzt werden. Die μ RT kann als Werkzeug zur Prozessintensivierung angesehen werden und ermöglicht es, kontinuierliche Prozessführung im Labormaßstab anzuwenden. Da dies auch Aspekte der Verfahrenstechnik beinhaltet, kann die μ RT eine vereinfachte Schnittstelle von der Forschungssynthese zu industrieller Produktion bilden.

Für die Entwicklung der Prozessführung wurden ausgehend von *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl) zwei modulare Synthesestufen erstellt, in denen die Vorstufen aufgebaut wurden. In Voruntersuchungen wurden die jeweilige Synthesemethode und wichtige Reaktionsparameter auf die kontinuierliche Prozessführung mit μ RT abgestimmt. Die überführten Synthesestufen wurden kontinuierlich mit μ RT erprobt und weiter optimiert sowie die Übergänge der Prozessstufen aufeinander abgestimmt. Weiterhin wurde auch die Verbindung zur Diazoalkan-Nutzung mit μ RT aus diesen Vorstufen geschaffen. In Kombination mit dem Vorstufenprozess wurde eine für Diazomethan erprobte Verfahrensweise zur Verwendung aus MNTS für eine Beispielreaktion mit Benzoesäure angewandt und auf Diazo-1-propan erweitert.

Die Prozessgestaltung orientierte sich nicht nur an den Anforderungen für die μ RT, insbesondere der Vermeidung der Verblockung der Mikrostrukturen (Feststoffausschluss) und der praktikablen Umsetzung, sondern auch in hohem Maße an Effizienzkriterien der modernen Chemie; es flossen Gesichtspunkte der *Green Chemistry*, der Prozessintensivierung und des *Green Engineering* ein. Ergänzend zur klassischen chemischen Bewertung (Ausbeute, Umsatz, Produktqualität) wurde die (ökologische) Bewertung mittels EATOS

herangezogen. Die Raum-Zeit-Ausbeute und die Kapazität dienten als wichtige reaktionstechnische Bewertungskriterien.

In der ersten Synthesestufe, der Aminolyse, wurde TsCl mit Methylamin oder 1-Propylamin zu *N*-Methyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHMe) oder *N*-1-Propyl-*p*-toluensulfonamid (TsNHPr) umgesetzt. In der zweiten Synthesestufe erfolgte durch Umsetzung mit Natriumnitrit (Natriumnitrit), unter aciden Bedingungen die Nitrosierung dieser Sulfonamide zu den Vorstufen MNTS oder PNTS. Die wichtigsten Ergebnisse und Erkenntnisse für die zwei Synthesestufen sind nachfolgend zusammengefasst:

Stufe 1: Aminolyse

Für die Vorbereitung der Aminolyse von TsCl mit den Alkylaminen Methylamin oder 1-Propylamin konnten sehr einfache, aber effiziente Rahmenbedingungen ermittelt werden. Bei der Reaktion bildete sich in äquimolarer Menge Salzsäure (bzgl. des Produkts), so dass ein Überschuss des Alkylamins zur Neutralisation erforderlich war. Beste Ergebnisse, d. h. nahezu quantitative Ausbeuten und Umsätze (Selektivität > 99 %) wurden erzielt, wenn eine ausreichende Menge an Alkylamin von $\geq 2,5$ eq. bzgl. TsCl bereitgestellt wurde. Mengen über 3 eq. verschlechterten ohne weiteren Nutzen den Verbrauch, auch an Salzsäure als nachträgliches Neutralisationsauxilliar. Durch die Verwendung des Alkylamins als wässrige Lösung (Methylamin 40 %, 1-Propylamin 80 %) wurde das simultan gebildete Alkylaminhydrochlorid-Salz in Lösung gehalten.

Günstiges Phasenverhalten ergab sich bei Verwendung von ACN, THF oder Dioxan als Lösungsmittel für TsCl unter verwendbaren Konzentrationen bis zu 3 mol l^{-1} , ohne dass Niederschläge auftraten. In dieser Kombination bildete sich in der Aminolyse, beruhend auf Aussalzeffekten, zwei Phasen aus, die das Verhältnis der eingesetzten organischen und wässrigen Lösung gut widerspiegeln (Abhängigkeit zum Verbrauch an Alkylamin). Die organische Phase enthielt nahezu vollständig das Produkt (> 90 %) und wies nur geringe Spuren (< 5 %) an Wasser und Chlorid auf. Die wässrige Phase nahm daher entstandenes Alkylaminhydrochlorid nahezu quantitativ auf.

Die Temperaturprofile und die Auswertung der maximalen Temperaturänderungen bei der Reaktion und der Neutralisation (unter Stoßzugabe des Amins sowie anschließend Salzsäure) zeigten starke Exothermie und bestätigten eine hohe Geschwindigkeit für den Ablauf der Aminolyse.

Bei Verwendung von Methylamin oder 1-Propylamin konnten vergleichbare Rahmenbedingungen angewendet werden, außer dass bei 1-Propylamin (neben der optimalen Verdünnung mit Wasser zu 80 %) die Phasenbildung erst in der sich anschließenden Neutralisation von Aminresten mit Salzsäure eintrat.

Die Vorteile der chemischen Bewertung wurden durch die ökologische (EATOS) Bewertung unterstützt (Wahl des Lösungsmittels und Konzentration für TsCl, Vergleich zu Literatursynthese) und die Methode bot zusammen mit der direkten Separation von Wertprodukt und Nebenstoffen einen idealen Ausgangspunkt zur kontinuierlichen Anwendung mit μ RT.

In der Umsetzung der Bedingungen als kontinuierlicher Prozess mit μ RT traten keine Einschränkungen oder Änderungen auf, es konnten hohe Produktdurchsätze aufgrund der schnellen Aminolysekinetik und der effektiven Mischtechnik der μ RT in kurzer Zeit und ökonomisch vorteilhaft erreicht werden.

Der Prozess umfasste die Reaktion von zusammengeführtem TsCl und Alkylamin in einer ersten Reaktionsstrecke und die Neutralisation in einer direkt angeschlossenen zweiten Reaktionsstrecke mit zugeführter Salzsäure, wonach die Lösung zur Phasentrennung in einen Phasenseparator geleitet wurde.

Erprobt wurden verschiedene Konfigurationen unter Verwendung eines Stegmischers oder von T-Stücken als Reaktoren, sowie der Kombination dieser Reaktortypen. Zusätzlich kamen unterschiedlich lange Verweilzeitstrecken zur Anwendung. Desweiteren wurden die Volumenströme von 30 bis 1080 ml h^{-1} variiert, wodurch sich in Verbindung mit der eingesetzten Konfiguration Verweilzeiten von 5 bis 130 s ergaben.

Für den Prozess bestand weitgehende Unabhängigkeit von den reaktionstechnischen Parametern Konfiguration, Volumenstrom und Verweilzeit in den getesteten Variationen und Bereichen und es konnte für einen beispielhaften Zeitraum von 5 h der unterbrechungsfreie stabile Produktionsbetrieb gezeigt werden. Die reaktionstechnische Bewertung ergab hohe Raum-Zeit-Ausbeuten von bis zu $75 \text{ kg h}^{-1} \text{ l}^{-1}$.

Für die starke Exothermie der Aminolyse wirkte sich der effiziente Wärmetransport von μ -Reaktoren ebenfalls vorteilhaft aus, denn die Anwendung einer einfachen Kühlung (Wasserbad/ Thermostat für den verwendeten Stegmischer/ T-Stück und entsprechend langer Verweilzeitstrecke) war ausreichend.

Für die erhaltene, abgeschiedene organische Produktphase aus der einfachen, robusten Synthesestufe bestand direkte Einsatzfähigkeit für die anschließende Nitrosierung.

Stufe 2: Nitrosierung

Für die Vorbereitung der Nitrosierung, für die die Umsetzung der *N*-Alkyl-*p*-toluensulfonamide mit Natriumnitrit in acider Umgebung gewählt wurde, konnten (in ähnlichen Voruntersuchungen wie für die Aminolyse) effiziente Synthesebedingungen erstellt werden.

Zu beachten war, dass neben dem eigentlichen Nitrosierungsreagenz, dem Nitrosylkation, auch Stickoxide gebildet wurden, die deshalb einen Überschuss an Natriumnitrit und Säure erforderten. Für die wässrige Nitrosierungsmischung hatte sich herausgestellt, dass 2,5 - 3 eq. Natriumnitrit (40 %) bzgl. TsNHAlk und zu Natriumnitrit äquimolare Mengen Salzsäure (25 %) vorteilhaft waren. Bei diesem Verhältnis bestand durch den enthaltenen wässrigen Anteil eine ausreichende Löslichkeit für entstehende Salze (Natriumchlorid) und es wurden nahezu quantitative Umsätze und hohe Ausbeuten bis 90 % erreicht. Mit der als Alternative zu Salzsäure erprobten Essigsäure mussten dagegen 7 eq. bzgl. TsNHAlk eingesetzt werden, es bestanden methodische Nachteile (Phasenverhalten, Produktverunreinigung).

Als Lösungsmittel für TsNHMe oder TsNHPr zeigten THF und ACN eine (zur Aminolyse vergleichbare) vorteilhafte Eignung, da Konzentrationen bis 3 mol l^{-1} verwendet werden konnten, ohne dass Niederschläge auftraten und mit der Nitrosierungsmischung zweiphasige Reaktionslösungen bestanden. Die Verhältnisse der Phasen entsprachen dem eingesetzten wässrigen und organischen Anteil.

Die organische Phase beinhaltete das Produkt MNTS oder PNTS unter Konzentrationserhalt und war nahezu frei von Verunreinigungen, wie Wasser und Chlorid, die nur in Spuren gefunden wurden. Eine Aufarbeitung der abgetrennten Phase durch einfaches Waschen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung war aber erforderlich, um die leichte Acidität zu beseitigen. Wurden geringere Konzentrationen an *N*-Alkyl-*p*-toluensulfonamid eingesetzt, konnte festgestellt werden, dass Lösungsmittel mit ausgewaschen wird, wodurch sich die organische Phase unter Volumenverlust und Konzentrationserhöhung des Produktes bis in den Grenzbereich der Sättigung ($3 - 4 \text{ mol l}^{-1}$) änderte. Die wässrige Phase enthielt nur Produktspuren und den Großteil an Salzen.

Temperaturmessungen zeigten, dass die Nitrosierung nur leicht exotherm verlief, da kein entscheidender Temperaturanstieg ($< 20 \text{ }^{\circ}\text{C}$) beobachtet wurde.

Die üblicherweise angewandte Kühlung in der Nitrosierung (empfohlen zur Unterdrückung der Stickoxide) führte zu Ausfällungen aus konzentrierten Lösungen. Aus diesem Grund waren nur geringere Konzentrationen bis 1 mol l^{-1} TsNHAlk niederschlagsfrei verwendbar.

Für die als vorteilhaft gefundenen Bedingungen bestätigten die chemische Beurteilung und die ökologische Bewertung (EATOS) die Erstellung einer effizienten Synthesemethode, die für die kontinuierliche Prozessführung mit μ RT geeignet war.

Für die Übertragung musste beachtet werden, dass die Nitrosierung bei Verwendung von 3 eq. Salzsäure ($< 2 \text{ min}$) oder 7 eq. Essigsäure (ca. 15 min) zu TsNHAlk sowie bei Kühlung (0°C , ca. 15 min, 3 eq. Salzsäure zu TsNHAlk) unterschiedliche Zeitabhängigkeit zeigte und stets starke Entwicklung „nitroser Gase“ (teils Aufschäumen) im Reaktionsverlauf auftraten.

Zwischen der Nitrosierung von TsNHMe und von TSNHPr waren keine Unterschiede festzustellen.

Die praktische Umsetzung der kontinuierlichen Nitrosierung mit μ RT zeigte chemisch keine Einschränkungen, aber Begrenzungen durch reaktionstechnische Parameter. Für die Prozessgestaltung stellte sich heraus, dass zwei Reaktionsstrecken vorteilhaft waren. In der ersten Reaktionsstrecke wurde die organische TsNHAlk-Lösung mit der ersten wässrig gelösten Nitrosierungskomponente (Natriumnitrit oder Salzsäure) vermischt und auf der zweiten Reaktionsstrecke die andere Nitrosierungskomponente zugeführt, woraufhin die Nitrosierung und damit auch die Gasentwicklung (Stickoxide) einsetzte. Die Gasentwicklung führte zu unkalkulierbarem Einfluss auf den Volumenstrom (Fluktuationen, Instationaritäten). Aussagen konnten daher nur auf die eingestellten Volumenströme (theoretische Verweilzeiten) bezogen werden. Die Prozesslösung wurde in einem Phasenseparator aufgefangen und nach der Phasentrennung resultierten die organische Produktphase und eine acide wässrige Phase, die die Salze enthielt.

Die Entwicklung der nitrosen Gase führte in den kleinen Prozessleitungen zu Druckerhöhungen, die den verwendbaren Volumenstrombereich auf max. 540 ml h^{-1} beschränkte. Die Druckerhöhung zeigte sich zudem abhängig von der apparativen Konfiguration und war bei Verwendung von einfachen Reaktor-T-Stücken und Schläuchen geringer als bei der Verwendung eines Stegmischers (mit internen Mischelementen).

Die Zeitabhängigkeit bei 3 eq. Natriumnitrit und Salzsäure im Verhältnis zum TsNHAlk konnte auf Verweilzeiten $< 100 \text{ s}$ (bis ca. 200 s getestet) weiter eingegrenzt werden. Eine Ausbeutesteigerung zwischen 40 - 100 s zeichnete sich ab.

Der Prozess konnte, unbeeinflusst durch die Gasentwicklung, in einem Testzeitraum von 5 h stabil und ohne Unterbrechung durchgeführt werden. Die reaktionstechnische Bewertung ergab hohe Raum-Zeit-Ausbeuten bis zu $24 \text{ kg h}^{-1} \text{ l}^{-1}$.

Der Zusammenschluss der beiden Prozessschritte Aminolyse und Nitrosierung unter Erhalt der Vorteile und der Effizienz wurde erreicht, indem die experimentelle organische Produktlösung (Phase) der Aminolyse in den Prozess (auch direkt aus dem Phasenseparator) eingespeist wurde.

Nach der erprobten Aufarbeitung (Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung) konnten die organischen Lösungen (Phasen) der Nitrosierung für die Diazoalkan-Nutzung herangezogen werden.

Freisetzung und Nutzung des Diazoalkans

Für die Freisetzung und Nutzung der Diazoalkane wurde eine in Vorarbeiten bereits für Diazomethan (aus MNTS) erprobte kontinuierliche Verfahrensweise mit μ RT [1; 2] leicht vereinfacht angewandt. Das Verfahren beinhaltete die Diazoalkan-Freisetzung auf einer Reaktionsstrecke, indem gelöstes MNTS oder PNTS mit einer Lösung von Kaliumhydroxid in Isopropanol im μ -Reaktor zusammengeführt wurden. Durch Einleiten in Benzoessäurelösung erfolgte die direkte Umsetzung des Diazoalkans zum entsprechenden Benzoessäurealkylester. Die Veresterung von Benzoessäure wurde als Modellreaktion ausgewählt. Vorteile des Verfahrens liegen insbesondere in sicherheitstechnischen Aspekten (direkter Verbrauch des Diazoalkans im Anschluss an die Bildung) im Bezug auf die gefährlichen Eigenschaften der Diazoalkane.

Die Anpassung der Vorstufenlösungen (MNTS oder PNTS) aus der Nitrosierung auf die Diazoalkan- Nutzung erfolgte durch einfache Verdünnung mit Carbitol zur gewünschten Konzentration ($< 1 \text{ mol l}^{-1}$).

Es konnte gezeigt werden, dass, vergleichbar zu kommerziell bezogenem MNTS, die experimentell gewonnenen MNTS-Lösungen genutzt werden konnten. Die Ausbeuten an Diazomethan waren den Referenzwerten mit bis zu 60 % Ausbeute (quantitativer Umsatz) gleichwertig. Die Erfassung erfolgte auf Basis der Menge an gebildetem Benzoessäuremethylester. Für die Nutzung von Diazo-1-propan stand nur experimentell erhaltene PNTS-Lösung zur Verfügung. Aus der Bildung von Benzoessäure-1-propylester konnten jedoch nur Ausbeuten an Benzoessäure-1-propylester bis 30 % ermittelt werden. Die Vorstufen (MNTS und PNTS) wurden generell quantitativ umgesetzt.

Die vertiefte Überprüfung der begrenzten Ausbeute an Diazoalkan ergab, dass die Denitrosierung eine Konkurrenzreaktion bildet und besonders mit Diazo-1-propan Nebenreaktionen mit OH-Gruppen (Carbitol, Isopropanol) auftraten. Die Ergebnisse zeigten dennoch, dass Diazo-1-propan aus PNTS kontinuierlich mit μ RT in deutlicher Menge entstand und die Denitrosierung zu TsNHPr in ähnlichem Maße eintrat, wie die Denitrosierung zu TsNHMe bei der Diazomethan-Bildung aus MNTS. Durch eine deutlich höhere Reaktionsfähigkeit des Diazo-1-propans wurden aber mehr Nebenprodukte durch die Reaktion mit Isopropanol und Carbitol gebildet.

Die Prozessstabilität für die Diazomethan-Bildung in Carbitol konnte auch für die Diazo-1-propan-Bildung bestätigt werden, zur Verringerung von Nebenprodukten mit Carbitol müssten andere Lösungsmittel zur Verdünnung der Nitrosierungslösung, wie Diethylether, verwendet werden. Dies erfordert jedoch zugleich eine Anpassung der Konzentrationen an MNTS, PNTS (z. B. für Diethylether unter $0,1 \text{ mol l}^{-1}$).

Abschließende Betrachtungen zum Gesamtprozess

Die im Lastenheft (siehe Kapitel 1) erstellten Ziele und Anforderungen an die entwickelte Prozessführung wurden in umfangreichem Maße erfüllt. Die Zielbestimmung der Prozesserstellung für MNTS und PNTS sowie Freisetzung und Nutzung der Diazoalkane, als auch generelle Übertragbarkeit auf analoge Vorstufenverbindungen ist gegeben. Insbesondere durch den Einsatz der μ RT, wurde ein (modulares) kompaktes Prozesssystem entwickelt in dem die Diazoalkan-Vorstufe wie auch die Diazoalkane selbst bedarfsorientiert (*on-demand*) hergestellt werden können. Durch einfache Vervielfältigung der Prozessstrecken oder auch durch technischen Ausbau ergibt sich ein hohes Steigerungspotential für die Produktionsmengen für den Prozesseinsatz.

Durch die einfachen, aber effizienten Prozessstufenübergänge unter Ausnutzung von Phasenbildungen stellte sich die Zusammenfassung der zwei modularen Prozessstufen Aminolyse und Nitrosierung für die Vorstufenproduktion sowie die Anbindung der Diazoalkan-Nutzung als unproblematisch heraus. Ein Verfahrensfließschema für den zusammengefassten Gesamtprozess zur Vorstufenproduktion ist in Schema 28 (siehe Anhang) gezeigt.

Die Effizienzpotentiale, die durch die angepassten Synthesemethoden und die kontinuierliche Prozessführung mit μ RT erzielt wurden, gehen damit unmittelbar in den Gesamtprozess ein.

Die experimentelle Vorstufenproduktion von MNTS und PNTS mit μ RT aus TsCl konnte daher in hohem Konzentrationsbereich mit hoher Ausbeute (80 - 90 %) erfolgen und

Produktlösungen generiert werden, die sowohl einen geringen Grad an Verunreinigungen als auch Wasser nur in Spuren enthalten. Anpassungen unter chemischer und ökologischer Bewertung (EATOS) ergaben effiziente Reaktionsparameter und die reaktionstechnische Bewertung bestätigte, dass hohe Raum-Zeit-Ausbeuten und Kapazitäten erzielt wurden.

Die Anwendung der μ RT ergab für die Aminolyse und die Nitrosierung jeweils besondere Vorteile, die mit konventioneller Labortechnik nicht erreichbar waren.

Die Verbindung zur bereits mit Vorteilen behafteten kontinuierlichen Diazoalkan-Nutzung mit μ RT komplettierte das Gesamtkonzept und zeigte den praktischen Nutzen der Vorstufenproduktion. Die Erweiterung der Diazoalkan-Nutzung von Diazomethan auf Diazo-1-propan bildete einen zukunftsweisenden Schritt zur sicheren Nutzbarbarmachung von weiteren Diazoalkanen. Das individuell benötigte Diazoalkan kann aus kostengünstigen Grundchemikalien allein durch Variation des Alkylamins in der Aminolyse, sicher bereitgestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. M. Struempel, B. Ondruschka, R. Daute, A. Stark, *Green Chem.*, 10 (1), **2008**, 41.
2. M. Strümpel, "*Sichere, kontinuierliche Erzeugung und direkte Umsetzung von Diazomethan durch Verwendung der Mikroreaktionstechnik*", Diplomarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, **11.10.2006**.
3. P. T. Anastas, J. C. Warner, "*Green chemistry*", Oxford Univ. Press, Oxford, **1998**.
4. W. Löhder, L. Bergmann, "*Verfahrenstechnische Mikroapparaturen und Verfahren zu ihrer Herstellung*", Akademie der Wissenschaften der DDR (DD246257), **21.01.1986**.
5. W. Bier, W. Keller, G. Linder, D. Seidel, K. Schubert, H. Martin, *Chem. Eng. Process.*, 32 (1), **1993**, 33.
6. Chemical Abstract Service (CAS), "*Scifinder*", <https://scifinder.cas.org>, **17.01.2010**.
7. Thomson Reuters, "*Web of Knowledge*", www.isiknowledge.com, **14.01.2010**.
8. G. Deerberg, "*Mikroverfahrenstechnik*", Fraunhofer Institut für Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik Umsicht, Fraunhofer Institut für Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik Umsicht, Oberhausen, **02.06.2005**.
9. DIN Deutsches Institut für Normung e.V., "*Mikroverfahrenstechnik – Begriffe (ISO/DIS 10991:2008); Deutsche Fassung prEN ISO 10991:2008*", **06.2008**.
10. N. Kockmann, "*Micro process engineering*", Band 5: Advanced Micro and Nanosystems, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
11. R. Dittmeyer, W. Keim, G. Kreysa, K. Winnacker, L. Küchler, "*Chemische Technik*", Band 2: Neue Technologien, 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
12. M. Hempel, *Chem. Ing. Tech.*, 76 (5), **2004**, 514.
13. A. Renken, J. Peter Baselt, M. Matlosz, *Chem. Eng. J.*, 101 (1-3), **2004**, 1-1.
14. S. Taghavi-Moghadam, A. Kleemann, G. Golbig, *Org. Process Res. Dev.*, 5 (6), **2001**, 652.
15. K. F. Jensen, *Chem. Eng. Sci.*, 56 (2), **2001**, 293.
16. K. F. Jensen, P. H. Seeberger, *Nachr. Chem.*, 53 (6), **2005**, 628.
17. V. Hessel, A. Bazzanella, *Chem. Ing. Tech.*, 76 (5), **2004**, 495.
18. V. Hessel, H. Löwe, *Chem. Ing. Tech.*, 76 (5), **2004**, 535.
19. P. Watts, *Chem. Ing. Tech.*, 76 (5), **2004**, 555.
20. T. Bayer, M. Matlosz, J. Jenck, *Chem. Ing. Tech.*, 76 (5), **2004**, 528.
21. J. M. Köhler, T. Henkel, A. Grodrian, T. Kirner, M. Roth, K. Martin, J. Metze, *Chem. Eng. J.*, 101 (1-3), **2004**, 201.
22. M. Matlosz, *Chem. Ing. Tech.*, 77 (9), **2005**, 1393.
23. P. Watts, S. J. Haswell, *Chem. Soc. Rev.*, 34 (3), **2005**, 235.
24. P. Watts, S. J. Haswell, *Chem. Eng. Technol.*, 28 (3), **2005**, 290.
25. S. J. Haswell, P. Watts, *Green Chem.*, 5 (2), **2003**, 240.
26. M. M. Sharma, *Pure Appl. Chem.*, 74 (12), **2002**, 2265.
27. T. Bayer, K. Himmler, *Chem. Eng. Technol.*, 28 (3), **2005**, 285.
28. T. Wirth, "*Microreactors in organic synthesis and catalysis*", Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
29. Modulare Mikroverfahrenstechnik, "*Foliensatz Mikroverfahrenstechnik - μ VT*", <http://www.microchemtec.de/media.php?mId=6125>, **15.11.2009**.
30. G. Vesper, *Chem. Eng. Sci.*, 56 (4), **2001**, 1265.
31. J. Wagner, J. M. Köhler, *Nano Lett.*, 5 (4), **2005**, 685.
32. A. Kundu, J. H. Jang, J. H. Gil, C. R. Jung, H. R. Lee, S. H. Kim, B. Ku, Y. S. Oh, *J. Power Sources*, 170 (1), **2007**, 67.
33. P. Reuse, A. Renken, K. Haas-Santo, O. Görke, K. Schubert, *Chem. Eng. J.*, 101 (1-3), **2004**, 133.
34. A. V. Pattekar, M. V. Kothare, *J. Microelectromech. Syst.*, 13 (1), **2004**, 7.
35. P. He, G. Greenway, S. Haswell, *Microfluid. Nanofluid.*, 8 (5), **2010**, 565.
36. K. Jähnisch, M. Baerns, V. Hessel, W. Ehrfeld, V. Haverkamp, H. Löwe, C. Wille, A. Guber, *J. Fluorine Chem.*, 105 (1), **2000**, 117.

-
37. S. Körsten, "Entwicklung von mikroreaktionstechnischen Modulen für die Anwendung im chemischen Labor", Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, **2009**.
 38. Y. Kikutani, A. Hibara, K. Uchiyama, H. Hisamoto, M. Tokeshi, T. Kitamori, Lab Chip, 2 (4), **2002**, 193.
 39. J. Hooper, P. Watts, J. Labelled Compd. Radiopharm., 50 (3), **2007**, 189.
 40. G. Panke, T. Schwalbe, W. Stirner, S. Taghavi-Moghadam, G. Wille, Synthesis, 2003 (18), **2003**, 2827.
 41. V. Hessel, P. Löb, H. Löwe, Stud. Surf. Sci. Catal., 159, **2006**, 35.
 42. J. Antes, D. Boskovic, S. Löbbecke, C. Ruloff, T. Türcke, "Verfahren zur Aufarbeitung flüssiger Stoffe", Dynamit Nobel AG (DE102004007708A1), **16.02.2004**.
 43. S. Braune, P. Pochlauer, R. Reintjens, S. Steinhöfer, M. Winter, O. Lobet, R. Guidat, P. Woehl, C. Guermeur, Chim. Oggi-Chem. Today, 27 (1), **2009**, 26.
 44. Burns, JR, C. Ramshaw, Chem. Eng. Commun., 189 (12), **2002**, 1611.
 45. G. Dumann, U. Quittmann, L. Groschel, D. W. Agar, O. Worz, K. Morgenschweis, Catal. Today, 79 (1-4), **2003**, 433.
 46. N. Kockmann, D. M. Roberge, Chem. Eng. Technol., 32 (11), **2009**, 1682.
 47. A. A. Kulkarni, V. S. Kalyani, R. A. Joshi, R. R. Joshi, Org. Process Res. Dev., 13 (5), **2009**, 999.
 48. J. Pelleter, F. Renaud, Org. Process Res. Dev., 13 (4), **2009**, 698.
 49. J. N. Shen, Y. C. Zhao, G. W. Chen, Q. Yuan, Chin. J. Chem. Eng., 17 (3), **2009**, 412.
 50. L. Henke, H. Winterbauer, Chem. Eng. Technol., 28 (7), **2005**, 749.
 51. J. Antes, D. Boskovic, H. Krause, S. Loebbecke, N. Lutz, T. Tuercke, W. Schweikert, Chem. Eng. Res. Des., 81 (A7), **2003**, 760.
 52. D. Schmalz, M. Häberl, N. Oldenburg, M. Grund, H. Muntermann, U. Kunz, Chem. Ing. Tech., 77 (7), **2005**, 859.
 53. D. Kralisch, G. Kreisel, Chem. Ing. Tech., 77 (6), **2005**, 784.
 54. K. Forstinger, H. J. Metz, "Diazo compounds and Diazo reactions", Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, 6., compl. rev. ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 497.
 55. H. V. Pechmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 27 (2), **1894**, 1888.
 56. M. Regitz, G. Maas, "Diazoalkane: Eigenschaften und Synthesen", Thieme, Stuttgart, **1977**.
 57. H. Zollinger, "Diazo chemistry", Vol. 2: Aliphatic, Inorganic and Organometallic Compounds, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
 58. H. Ogawa, T. Chihara, K. Taya, J. Am. Chem. Soc., 107 (5), **1985**, 1365.
 59. L. T. Scott, C. A. Sumpter, Org. Synth., Coll. Vol. 8, **1993**, 196.
 60. L. A. Paquette, L. S. Wittenbrook, Org. Synth., Coll. Vol. 5, **1973**, 231.
 61. K. Ohno, H. Nishiyama, H. Nagase, Tetrahedron Lett., 20 (45), **1979**, 4405.
 62. M. Neeman, W. S. Johnson, Org. Synth., Coll. Vol. 5, **1973**, 245.
 63. M. Neeman, Y. Hashimoto, J. Am. Chem. Soc., 84 (15), **1962**, 2972.
 64. H. Meerwein, G. Hinz, Liebigs Ann. Chem., 484 (1), **1930**, 1.
 65. G. Wittig, F. Winkler, Chem. Ber., 97 (8), **1964**, 2146.
 66. H. E. Simmons, R. D. Smith, J. Am. Chem. Soc., 80 (19), **1958**, 5323.
 67. R. McCrindle, G. J. Arsenault, R. Farwaha, M. J. Hapdensmith, R. E. Rice, A. McAlees, J. Chem. Soc., Dalton Trans. (7), **1988**, 1773.
 68. C. Coburn, C. Kolatac, D. M. Rush, J. P. Vacca, "Pyrido[3,4-B]pyrazines for use as thrombin inhibitors", Merck & Co. Inc. (US5869487A), **24.10.1997**.
 69. P. Strazzolini, G. Verardo, A. G. Giumanini, J. Org. Chem., 53 (14), **1988**, 3321.
 70. H. Mrozik, P. J. Sinclair, "Avermectin derivatives", Merck & Co. Inc. (US5030622A), **02.06.1989**.
 71. J. V. Heck, W. J. Leanza, R. W. Ratcliffe, T. N. Salzman, K. Sharkaran, M. J. Szymonifka, R. R. Wilkening, "Homoerythromycin A derivatives modified at the 4"-and 8A-positions", Merck & Co. Inc. (US5985844A), **26.03.1992**.
 72. GESTIS-Stoffdatenbank, "Diazomethan (CAS: 334-88-3)", <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, **10.12.2009**.
 73. L. D. Proctor, A. J. Warr, Org. Process Res. Dev., 6 (6), **2002**, 884.

-
74. T. G. Archibald, J. C. Barnard, H. F. Reese, "Continuous process for diazomethane from an *n*-methyl-*n*-nitrosoamine and from methylurea through *n*-methyl-*n*-nitrosourea", Aerojet-General Corporation (US5854405A), **13.11.1997**.
75. T. G. Archibald, D.-S. Huang, M. H. Pratton, J. C. Barnard, "Large scale batch process for diazomethane", Aerojet-General Corporation (US5817778A), **13.11.1997**.
76. Sigma-Aldrich, Aldrich Technical Bulletin, A1-180, **2004**.
77. H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domaschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Genz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, "Organikum", 21., neu bearb. und erw. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
78. S. Gupta, P. Garg, A. K. Agarwal, Asian J. Chem., 22 (2), **2010**, 1642.
79. R. Huisgen, H. Stangl, H. Wagenhof, H. J. Sturm, Angew. Chem. Int. Ed., 73 (5), **1961**, 170.
80. E. Müller, H. Haiss, W. Rundel, Chem. Ber., 93 (7), **1960**, 1541.
81. L. K. Keefer, S. M. Wang, T. Anjo, J. C. Fanning, C. S. Day, J. Am. Chem. Soc., 110 (9), **1988**, 2800.
82. V. Schulz, "Jenachem GmbH", <http://www.jenachem.de/deu/index.php>, **15.01.2010**.
83. GESTIS-Stoffdatenbank, "N-Methyl-N-nitrosoharnstoff (CAS: 684-93-5)", <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, **10.12.2009**.
84. Sigma-Aldrich, "Sicherheitsdatenblatt N-Methyl-N-nitrosourea (Art.-Nr. N4766)", www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/SIGMA/N4766, **12.02.2006**.
85. Sigma-Aldrich, "Sicherheitsdatenblatt N-Methyl-N-nitroso-p-toluensulfonamid (Art.-Nr. D28000)", www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/ALDRICH/D28000, **12.02.2006**.
86. H. Beyer, W. Walter, "Lehrbuch der organischen Chemie", 23., überarb. und aktualisierte Aufl., Hirzel, Stuttgart, **1998**.
87. E. H. White, J. Am. Chem. Soc., 77 (22), **1955**, 6008.
88. K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, "Organische Chemie", 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
89. A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, Holleman-Wiberg, "Lehrbuch der anorganischen Chemie", 101., verb. und stark erw. Aufl., de Gruyter, Berlin, **1995**.
90. W. Dekant, S. Vamvakas, "Toxikologie für Chemiker und Biologen", 1. korrig. Nachdr., Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, **1995**.
91. H. Schmidt, C.-J. Estler, J. Allendörfer, "Pharmakologie und Toxikologie", 6., vollst. überarb. und erw. Aufl., Schattauer, Stuttgart, **2007**.
92. H. P. Latscha, H. A. Klein, "Chemie-Basiswissen", 4., vollst. überarb. Aufl., Springer, Berlin, **1997**.
93. A. Castro, J. R. Leis, M. E. Peña, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (11), **1989**, 1861.
94. R. Brückner, "Reaktionsmechanismen", Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, Berlin, **1996**.
95. T. H. Black, Aldrichimica Acta, 16 (1), **1983**, 3.
96. DIN Deutsches Institut für Normung e.V., "Qualitätsmanagementsysteme - Grundlagen und Begriffe (ISO 9000:2005); Dreisprachige Fassung EN ISO 9000:2005", **12.2005**.
97. B. M. Trost, Science, 254 (5037), **1991**, 1471.
98. M. Eissen, "Bewertung der Umweltverträglichkeit organisch-chemischer Synthesen", Dissertation, Universität Oldenburg, Oldenburg, **2001**. M. Eissen, "EATOS (Environmental Assessment Tool for Organic Syntheses)", <http://www.chemie.uni-oldenburg.de/oc/metzger/eatos/deutsch.htm>, **07.11.2008**.
99. P. T. Anastas, "Green engineering", American Chemical Society, Washington, DC, **2001**.
100. A. I. Stankiewicz, J. A. Moulijn, Chem. Eng. Prog., 96 (1), **2000**, 22.
101. S. Y. Tang, R. A. Bourne, R. L. Smith, M. Poliakoff, Green Chem., 10 (3), **2008**, 268.
102. W. T. Cross, C. Ramshaw, Chem. Eng. Res. Des., 64a, **1986**, 293.
103. O. Machhammer, Chem. Ing. Tech., 77 (11), **2005**, 1635.
104. R. A. Sheldon, Chemtech., 24 (3), **1994**, 38.
105. G. J. Janz, S. C. Wait, J. Chem. Phys., 23 (8), **1955**, 1550.
106. D. Kralisch, A. Stark, S. Korsten, G. Kreisel, B. Ondruschka, Green Chem., 7 (5), **2005**, 301.
107. D. Kralisch, D. Reinhardt, G. Kreisel, Green Chem., 9 (12), **2007**, 1308.
108. D. Kralisch, A. Stark, S. Körsten, G. Kreisel, B. Ondruschka, Chem. Ing. Tech., 76 (9), **2004**, 1307.
109. International Organization for Standardization, "Environmental management -- Life cycle assessment -- Principles and framework", **10.2006**.

-
110. E.-G. Jäger, "*Elektrolytgleichgewichte und Elektrochemie*", Arbeitsbuch 5, 4., durchges. Aufl., Dt. Verl. für Grundstoffindustrie, Leipzig, **1989**.
111. Little Things Factory, "*Mikromischer *-Typ-ST-3-1 Komponente*", http://www.ltf-gmbh.de/de/Mikroverfahrenstechnik/Standardkomponenten/Mikromischer-Typ-*-ST-3-1, **15.02.2010**.
112. IDEX Health & Science (Upchurch Scientific), "*Web Store*", <http://webstore.idex-hs.com/Products/browse.asp>, **15.02.2010**.
113. F.-M. Becker, "*Formeln und Tabellen für die Sekundarstufen I und II*", Gymnasien, Gesamtschulen, Berufsschulen, 1. Aufl., Paetec Ges. für Bildung und Technik, Berlin, **1993**.
114. T. J. de Boer, H. J. Backer, Org. Synth., Coll. Vol. 4, **1963**, 943.
115. C. A. Townsend, A. B. Theis, J. Org. Chem., 45 (9), **1980**, 1697.
116. H. Hashimoto, K. Imamura, J.-i. Haruta, K. Wakitani, J. Med. Chem., 45 (7), **2002**, 1511.
117. G. Buchbauer, W. Pernold, M. Ittner, M. T. Ahmadi, R. Dobner, R. Reidinger, Monatsh. Chem. Chem. Mon., 116 (10), **1985**, 1209.
118. A. B. Smith, T. A. Rano, N. Chida, G. A. Sulikowski, J. L. Wood, J. Am. Chem. Soc., 114 (21), **1992**, 8008.
119. O. Hinsberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 23 (2), **1890**, 2962.
120. O. Hinsberg, J. Kessler, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 38 (1), **1905**, 906.
121. V. Hessel, Chem. Eng. Technol., 32 (11), **2009**, 1641.
122. H. Hashimoto, K. Imamura, J.-i. Haruta, K. Wakitani, J. Med. Chem., 45 (7), **2002**, 1511.
123. Institut für Mikrotechnik Mainz (IMM), "*Mixer-Settler Continuous Work-Up Plant (CWUP)*", http://www.imm-mainz.de/fileadmin/IMM-upload/Flyer-Katalog_etc/Katalog09_mixer_settler_plant.pdf, **15.02.2010**.
124. A. A. Kulkarni, N. T. Nivangune, V. S. Kalyani, R. A. Joshi, R. R. Joshi, Org. Process Res. Dev., 12 (5), **2008**, 995.
125. L. Ducry, D. M. Roberge, Angew. Chem., 117 (48), **2005**, 8186.
126. GESTIS-Stoffdatenbank, "*Natriumnitrit (CAS: 7632-00-0)*", <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, **05.02.2010**.
127. Pers. Mitteilung von W. Radig, "*Glycerinphasenaufarbeitung*", **15.02.2010**.
128. GESTIS-Stoffdatenbank, "*p-Toluensulfonsäure monohydrat (CAS: 6192-52-5)*", <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, **05.02.2010**.
129. M. S. Silberberg, "*Chemistry*", 5. ed., McGraw-Hill, Boston, Mass., **2009**.
130. GESTIS-Stoffdatenbank, "*Benzoessäure (CAS: 65-85-0)*", <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, **05.02.2010**.
131. C. E. Mortimer, U. Müller, "*Chemie*", 8. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2003**.
132. GESTIS-Stoffdatenbank, "*Phosphorpentachlorid (CAS: 10026-13-8)*", <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, **05.02.2010**.
133. GESTIS-Stoffdatenbank, "*Thionylchlorid (CAS: 7719-09-7)*", <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, **05.02.2010**.
134. Sigma-Aldrich, "*Sicherheitsdatenblatt Triphosgen (Art.-Nr. 15217)*", www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/Aldrich/15217, **12.02.2010**.
135. GESTIS-Stoffdatenbank, "*Oxalylchlorid (CAS: 79-37-8)*", <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, **05.02.2010**.
136. C. Binisti, L. Assogba, E. Touboul, C. Mounier, J. Huet, J.-E. Ombetta, C. Z. Dong, C. Redeuilh, F. Heymans, J.-J. Godfroid, Eur. J. Med. Chem., 36 (10), **2001**, 809.
137. V. J. Forrat, D. J. Ramón, M. Yus, Tetrahedron: Asymmetry, 17 (14), **2006**, 2054.
138. R. C. Reynolds, P. A. Crooks, J. A. Maddry, M. S. Akhtar, J. A. Montgomery, J. A. Secrist, J. Org. Chem., 57 (11), **1992**, 2983.
139. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA), "*GESTIS-Stoffdatenbank*", <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, **05.02.2010**.

7 Anhang

A1: Ergänzende Informationen über die relevanten Chemikalien

Die nachfolgende Tabelle 9 enthält von relevanten Stoffen ergänzende Informationen, die auch für die Auswertung mit EATOS [98] herangezogen wurden.

Tabelle 9: Verwendete Chemikalien und Stoffe für die zur Berechnung mit EATOS Daten ermittelt wurden. Die Daten wurden den allgemeinen Produkt-Webseiten oder Sicherheitsdatenblättern des Herstellers [134], sowie Stoffdatenbanken, wie Gestis [139] entnommen.

Bezeichnung	Hersteller, Artikelnr.	Preis, Packungsgröße	Reinheit	Datum	Kosten pro mol
TsCl	Sigma-Aldrich, T35955	128,50 €, 3 kg	≥ 98 %	07/2008	8,33 €
TsNHMe	Aldrich, 148601	174,50 €, 500 g	98 %	07/2008	65,97 €
MNTS	Aldrich, D28000	264,50 €, 1 kg	99 %	12/2008	57,24 €
Benzoesäure	Sigma-Aldrich, 18102	37,10 €, 2,5 kg	99,5 - 100,5 %	07/2008	1,82 €
MeNH ₂ (Lsg.)	Sigma-Aldrich, 426466	37,70 €, 2 l	40 %	07/2008	1,63 €
PrNH ₂	Fluka, 82100	30,00 €, 1 l	> 99 %	07/2008	2,49 €
HCl (Lsg.)	Sigma-Aldrich, 30721	22,50 €, 2,5 l	37 %	07/2008	0,75 €
AcOH	Fluka, 45740	86,10 €, 5 l	≥ 99 %	11/2008	1,00 €
NaNO ₂ (Lsg.)	Sigma-Aldrich, 517062	73,10 €, 4 l	40 %	07/2008	2,44 €
NaNO ₂	Fluka, 71760	87,20 €, 5 kg	≥ 98 %	07/2008	1,23 €
KOH	Sigma-Aldrich, 30603	86,90 €, 5 kg	≥ 85 %	12/2009	1,15 €
NaHCO ₃	Sigma-Aldrich, 13433	40,20 €, 5 kg	99,5 - 100,5 %	12/2009	0,68 €
NaCl	Fluka, 71381	39,20 €, 5 kg	≥ 99,5 %	12/2009	0,46 €
ACN	Sigma, A3396	24,25 €, 1 l	≥ 99,5 %	07/2008	3,76 €
ACN	Sigma, A3396	71,60 €, 1 l	≥ 99,5 %	12/2009	1,27 €
Carbitol	Fluka, 32230	23,70 €, 1 l	≥ 98 %	07/2008	3,25 €
Dioxan	Sigma-Aldrich, D201863	93,70 €, 2,5 l	≥ 99 %	07/2008	3,23 €
Et ₂ O	Sigma-Aldrich, 31700	55,50 €, 2,5 l	≥ 99 %	07/2008	2,35 €
EtOAc	Sigma-Aldrich, 27227	46,70 €, 2,5 l	≥ 99,5 %	12/2009	1,83 €
EtOH	Sigma-Aldrich, 24194	35,80 €, 2,5 l	≥ 98 %	11/2008	0,85 €
MeOH	Sigma-Aldrich, 179957	24,70 €, 2,5 l	≥ 99,6 %	12/2009	0,40 €
MTBE	Sigma-Aldrich, 20252	31,20 €, 2,5 l	≥ 98 %	12/2009	1,52 €
2-PrOH	Sigma-Aldrich, 59300	46,30 €, 2,5 l	≥ 99,8 %	12/2009	1,42 €
THF	Sigma-Aldrich, 178810	50,70 €, 2,5 l	≥ 99 %	07/2008	1,66 €
Toluen	Sigma-Aldrich, 24529	28,90 €, 2,5 l	≥ 99,5 %	07/2008	1,24 €
H ₂ O	Stadtwerke Jena	2,00€, 1 m ³	99 %	07/2008	ca. 0,1 €
Benzoesäure-methylester	Sigma-Aldrich, 29908	96,40 €, 2,5 l	99 %	07/2008	4,85 €
Benzoesäure-propylester	Sigma-Aldrich, 307009	26,80 €, 50 g	99 %	12/2009	88,90 €
TsOH*H ₂ O	Fluka, 89762	94,90 €, 5 kg	≥ 98 %	07/2008	3,65 €
TsONa	Aldrich, 152536	167,00 €, 500 g	95 %	07/2008	68,27 €
Kaliumbenzoat	Sigma-Aldrich, 290009	78,70 €, 1 kg	99 %	12/2009	9,71 €
MeNH ₃ Cl	Fluka, 65600	68,30 €, 1 kg	≥ 98 %	07/2008	4,71 €
PrNH ₃ Cl	Aldrich, 242543	135,80 €, 100 g	≥ 99 %	12/2009	131,10 €

A2: Aminolysemethoden der Literatur für den EATOS-Vergleich

Im Folgenden sind die Beschreibungen der Aminolysemethoden aus ausgewählten Literaturstellen für die, über EATOS erstellte, Gegenüberstellung zu der hier angewandten Methodik aufgeführt.

Von **[114]**: “A total of 320 g (1,68 moles) of *p*-toluenesulfonyl chloride is divided into three portions of 190, 90, and 40 g; and a solution of alkali is prepared by dissolving 70 g of sodium hydroxide in 70 ml of water with cooling. The 190 g-portion of the sulfonyl chloride is added with swirling during about 5 minutes to 210 ml (2,1 moles) of 33 % aqueous methylamine (or 174 ml of the 40 % solution) contained in a 1-l round-bottomed flask. The mixture is allowed to heat up to 80–90 °C in order to maintain the sulfonylmethylamide (m.p. 78 °C) in a molten condition. After all this portion of the sulfonyl chloride has been added, the mixture is shaken vigorously. Boiling is prevented by mild cooling with water in order to avoid an excessive loss of methylamine.

As soon as the mixture has become acidic, as indicated by testing a drop on litmus paper, 50 ml of the 50 % sodium hydroxide solution is added carefully with swirling. This is followed immediately by gradual addition of the 90 g-portion of the sulfonyl chloride as before. When the mixture has again become acidic, 25 ml of the sodium hydroxide solution is added, followed by the final 40 g of the sulfonyl chloride. After the mixture has again become acidic, the remainder of the sodium hydroxide solution is added. The liquid phase of the final mixture should be alkaline.

After the walls of the flask have been rinsed with a little water, the reaction is completed by heating the mixture, consisting of two layers and a precipitate of sodium chloride, on a steam bath for 15 minutes with vigorous mechanical stirring.“

Von **[115]**: “A suspension of *p*-toluenesulfonyl chloride (21,2 g, 111 mmol) in 300 mL of water and methylamine hydrochloride (5,0 g, 74 mmol) was rapidly stirred and cooled to 0–5 °C. Aqueous potassium hydroxide (1 N, 148 ml) was then added slowly. After 15 min the ice bath was removed and the solution was stirred at room temperature for 1 h and finally at 60 °C for 2 h. The cooled aqueous solution was acidified (pH <2) and extracted with ether (3 x 500 ml). The combined organic extracts were dried, and the solvent was removed in vacuo to yield 13,7 g of white crystalline solid. The sulfonamide was recrystallized once from hot 2-propanol and used in the next step.”

Von **[117]**: “*N*-Methyl-*p*-tosylamid:

6 ml (61 mmol) 33 %ige Methyllaminlösung und 34 ml 12 %ige NaOH wurden am Wasserbad erwärmt, portionsweise mit 4 g (21 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und bis zum Klarwerden der Lösung noch weitere 40 min erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 2 N HCl bis zur sauren Reaktion versetzt und der weiße Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Ausb. 3,7 g (97 %) *N*-Methyl-*p*-tosylamid. Schmp. 76-79 °C.“

Von **[122]**: “To a solution of tert-butylamine (15,00 g, 205,1 mmol) and pyridine (30 mL, 371 mmol) in CHCl₃ (100 mL) was added a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (39,00 g, 204,6 mmol) in CHCl₃ (50 mL) dropwise with cooling by an ice-water bath.

The solution was stirred overnight at room temperature. The solution was concentrated in vacuo, and the residue was dissolved in AcOEt. The solution was washed with water, 2 N aqueous HCl, and brine and was dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration in vacuo gave a crude solid, which was triturated in ether. The precipitate was collected by filtration to give 20,05 g (43 %) of *N*-tert-butyl-*p*-toluenesulfonamide.”

A3: Bedingungen und Ergebnisse ausgewählter Aminolyse-Voruntersuchungen

In der nachfolgenden Tabelle 10 sind Bedingungen und Ergebnisse ausgewählter diskontinuierlicher Aminolyse-Versuche zusammengestellt, die für die EATOS-Bewertung herangezogen wurden.

Tabelle 10: Bedingungen und Ergebnisse angewandter diskontinuierlicher Aminolysen, die für die EATOS-Bewertung herangezogen wurden (Alk = Methyl oder Propyl, Umsätze > 99 %).

LM	c _{TsCl} [mol l ⁻¹]	AlkNH ₂	AlkNH ₂ [eq.]	aq. Lsg. [m%]	HCl [eq.]	aq. Lsg. [m%]	Ausbeuten [%]
ACN	3,0	MeNH ₂	3,0	40	0,7	32	97,4
Carbitol	2,5	MeNH ₂	2,5	40	3,7	32	97,8
Dioxan	3,0	MeNH ₂	2,5	40	2,5	32	97,0
Et2O	0,5	MeNH ₂	3,0	40	3,5	25	93,5
EtOH	1,0	MeNH ₂	2,5	40	2,5	32	97,3
THF	3,0	MeNH ₂	3,0	40	0,6	32	96,0
Toluen	0,5	MeNH ₂	2,7	40	3,0	25	98,0
ACN	3,0	PrNH ₂	3,0	80	1,3	37	90,7
Carbitol	1,0	PrNH ₂	2,5	80	2,0	37	87,3
Dioxan	6,0*	PrNH ₂	2,5	80	1,3	37	84,0
EtOH	0,6	PrNH ₂	2,5	80	2,0	37	76,2
THF	3,0	PrNH ₂	3,0	80	1,3	37	99,6

* Löslichkeitsbereich überschritten, Niederschlag mit weiterem Lösungsmittel nachträglich wieder gelöst

A4: Nitrosierungsmethoden der Literatur für den EATOS-Vergleich

Zu **[87]**: In diesem Review werden fünf Methoden zu Darstellung von *N*-Alkyl-*N*-Nitrosoamiden erläutert. Als bekannteste und meist genutzte Methode (A) wird in dieser Literaturstelle die Nitrosierung mit Natriumnitrit unter Verwendung von Säuren beschrieben. Die zweite wichtige Methode (B) arbeitet ebenfalls mit Natriumnitrit, jedoch in einer wasserfreien Mischung aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid. Einschränkungen bestehen, da auch Acetylierung auftreten kann (insbesondere, wenn Phosphorsäure statt Essigsäure verwendet wird). Die dritte Methode (C) verwendet Distickstofftrioxid (N_2O_3), das als Gas durch Ansäuern von wässrigem Natriumnitrit oder der Reduktion von NO gebildet wird. Ein großer Überschuss an diesen „nitrosen Gasen“ ist nötig, da große Mengen an NO und NO_2 aufgrund der Instabilität des Distickstofftrioxids (N_2O_3) (bei 0 °C) anfallen. Die vierte beschriebene Methode (D) nutzt Nitrosylchlorid, wobei jedoch die Reinheit der Produkte als gering beschrieben wird. Die fünfte Methode (E) verwendet Distickstofftetroxid (N_2O_4) und wird als sehr effizient und schnell beschrieben, da es möglich ist, eine große Reihe an Amiden innerhalb kurzer Reaktionszeit in hohen Ausbeuten zu nitrosieren. Äußerst kritisch ist aber das Nitrosierungsreagenz zu beurteilen, das nur in der Kälte flüssig ist (Sdp. 21 °C) und im Gleichgewicht zu NO_2 steht. Kommerziell ist es nur als Gas erhältlich und besitzt darüber hinaus weitaus gefährlichere Eigenschaften als Natriumnitrit.

Für die Gegenüberstellung zu der in dieser Arbeit angewandten Methodik mittels wässriger Natriumnitritlösung und Essigsäure oder verdünnter Salzsäure anhand der EATOS-Bewertung wurden die zweite (B) und die vierte Methode (E) herangezogen. Die folgenden experimentellen Beschreibungen waren nicht explizit für MNTS ausgelegt und mussten daher entsprechend leicht angepasst werden:

“Nitrosation with an Acetic Anhydride-Sodium Nitrite Mixture (Method B): A solution of the amide (0,010 mole) in a mixture of acetic acid (10 ml) and acetic anhydride (50 ml) was cooled to 0 °C and 15 g of granular sodium nitrite (0,22 mole) was added during ca. 5 hr. After 10 hr. at 0 °C, the temperature was allowed to rise to 10-15 °C (during ca. 30 min.) and the mixture poured into a mixture of ice and water. The nitrosoamide was extracted with ether, and the upper phase was washed with water, with an aqueous solution of sodium carbonate (5 %), with water, and then dried with anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed (under vacuum), and depending on the properties of the nitrosoamide, the product was either distilled under vacuum (temp. <40°), or recrystallized from ether-pentane mixtures.

Nitrosation with Nitrogen Tetroxide (Method E): Anhydrous sodium acetate (0,03 mole) was added to a solution of nitrogen tetroxide (0,015 mole) in the appropriate solvent at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the amide (0,01 mole) added with stirring. After 10-20 min, the mixture was poured into a slurry of ice and water. The subsequent work-up was identical to that given above for method B. In the case of unstable nitrosoamides, the operations were carried out at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. If the nitrosoamides were required in solvents other than carbon tetrachloride, either the latter solvent was removed at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, or the nitrosation was effected with a solution of nitrogen tetroxide in acetic acid, and after pouring the nitrosation mixture into ice-water, the extraction was performed with the solvent of choice.”

Zu **[114]**: In dieser Literaturstelle, in der die Synthese von MNTS erstmals beschrieben wurde, erfolgt die Darstellung des MNTS im Anschluss an eine Aminolyse unter Verwendung von Natriumnitrit und Essigsäure. Da ohne ein organisches Lösungsmittel gearbeitet wurde, scheidet sich das Produkt als Feststoff ab. Das zur weiteren Reinigung und Aufarbeitung nötige Umkristallisieren wurde nicht in die EATOS-Bewertung mit einbezogen. Die detaillierte Versuchsbeschreibung im Anschluss an die Aminolyse lautet:

“The hot reaction mixture and is then poured into 1,5 l of glacial acetic acid contained in a 5-l round-bottomed flask, and the smaller flask is rinsed clean with 250 ml of acetic acid. The solution is cooled in an ice bath to about $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred mechanically as a solution of 124 g (1,8 moles) of sodium nitrite in 250 ml of water is added from a dropping funnel during about 45 minutes. The temperature of the mixture is kept below $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, and stirring is continued for 15 minutes after addition is complete. During the reaction, the nitroso compound separates as a yellow crystalline product.

One liter of water is added to the mixture; then the precipitate is separated by suction filtration, pressed on the funnel, and washed with about 500 ml of water. The product is transferred to a beaker, stirred well with about 500 ml. of cold water, then filtered and washed again on the funnel. This process is again repeated if necessary to remove the odor of acetic acid. After drying to constant weight in a vacuum desiccator over sulfuric acid, the product melts in the range between $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. The yield is 306 - 324 g (85–90 %).”

A5: HPLC-Methoden und Retentionszeiten

Zusätzliche relevante Informationen zu der HPLC-Analytik sind nachfolgend aufgeführt. Diese umfassen die verwendeten Methoden (Tabelle 11), den Gradientenverlauf (Abbildung 58), falls nicht isokratisch gearbeitet wurde, sowie die Retentionszeiten der relevanten Substanzen bei den einzelnen Methoden (Tabelle 12).

Tabelle 11: Angewandte HPLC-Methoden

Methode	System	Eluenten-mischung	Elutions-mittel A	Elutions-mittel B	Mischung A:B Start ^a	Mischung A:B Ende ^b	Dauer (min)
ACN1	1	isokratisch	H ₂ O	ACN	50:50	50:50	10
ACN2	2	gradient	NaH ₂ PO ₄ (0,02 mol l ⁻¹ aq.)	ACN	90:10	20:80	10
MeOH1	1	isokratisch	H ₂ O	MeOH	40:60	40:60	10
MeOH2	1	gradient	H ₂ O	MeOH	60:40	25:75	30
MeOH3	1	isokratisch	H ₂ O	MeOH	50:50	50:50	40

^a Im Gradientenbetrieb wurde die Eluentenmischung über eine gewisse Einlaufphase konstant gehalten und erst anschließend graduell zu der gewünschten (End-)Eluentenmischung verändert. Die exakten Gradientenverläufe sind in Abbildung 58 gezeigt.

^b Im Gradientenbetrieb schloss sich nach Erreichen der End-Eluentenmischung eine Haltephase und dann die Rückkehr zu der Start-Eluentenmischung an. Die exakten Gradientenverläufe sind in Abbildung 58 gezeigt.

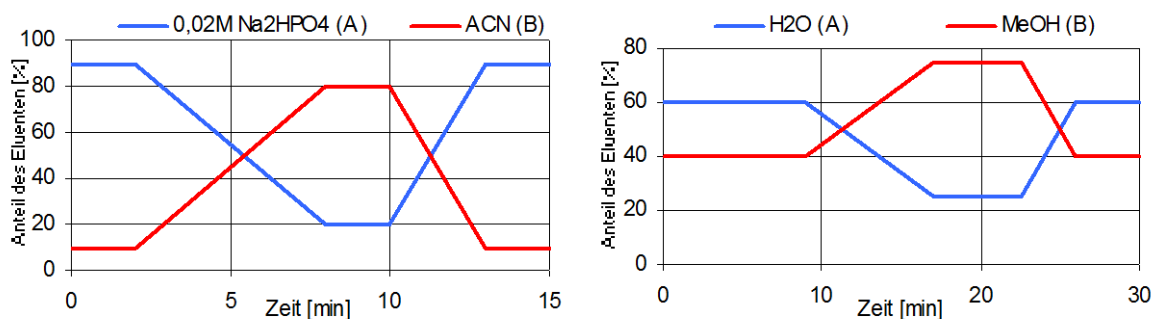


Abbildung 58: Gradientenverlauf der HPLC-Methoden ACN2 (links) und MeOH2 (rechts) die in Tabelle 11 beschrieben sind.

Tabelle 12: Retentionszeiten relevanter Substanzen bei den in Tabelle 11 beschriebenen Methoden.

Methode	ACN1	ACN2	MeOH1	MeOH2	MeOH3
Substanzen ^a \ t _R	[min]	[min]	[min]	[min]	[min]
TsCl	7,5	7,2	6,7	10,7	18,2
TsNHMe	2,3	3,5	2,1	5,9	3,2
TsNHPr	3,7	-	3,1	15,1	8,0
MNTS	4,9	4,5	4,5	15,8	9,5
PNTS	9,0	-	9,8	19,4	34,4
BSOMe	3,7	-	3,9	14,5	-
BSOPr	-	-	10,7	19,7	31,3
TsOMe	-	-	-	10,6	4,9
TsOPr	-	-	-	-	15,3
Carb-O-Pr	-	-	-	-	9,3
n-Pr-O-i-Pr	-	-	-	-	11,6

^aBSOMe Benzoessäuremethylester, BSOPr Benzoessäure-1-propylester, TsOMe *p*-Toluensulfonsäuremethylester, TsOPr *p*-Toluensulfonsäuremethylester, Carb-O-Pr 1-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-propan, n-Pr-O-i-Pr 2-Propyl-1-propylether, alle anderen Bezeichnungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

A6: Versuche zur Endpunktbestimmung bei der Aminolyse

Die Aminolyse von TsCl mit Methylamin wurde mittels Bürette unter Messung der Leitfähigkeit wie eine Titration durchgeführt. Dafür wurden zu 8 ml Methylamin (40 % aq.) in 50 ml H₂O die TsCl-Lösung (3 mol l⁻¹, THF) unter Messung der Leitfähigkeit und Kontrolle des verbrauchten Volumens aus einer Bürette zugetropft. Theoretischer Äquivalenzpunkt, bei dem 2 eq. Methylamin stöchiometrisch durch TsCl verbraucht gewesen wäre, lag bei 15,4 ml.

Eine erwartete starke sprunghafte Leitfähigkeitsänderung zur Erkennung des Reaktionsabschlusses (Äquivalenzpunkt) trat nicht ein, stattdessen ergab sich stets ein gleichförmiger Anstieg (Abbildung 59), unabhängig von der zugeführten Menge und unabhängig davon, ob von der Bürette Alkylamin zu der TsCl-Lösung dosiert wurde oder umgekehrt. Gleichzeitig vorliegender Indikator ergab ebenfalls keinen klaren Farbumschlag (kurzeitig nach Zugabe verschwand die Färbung - Zersetzung).

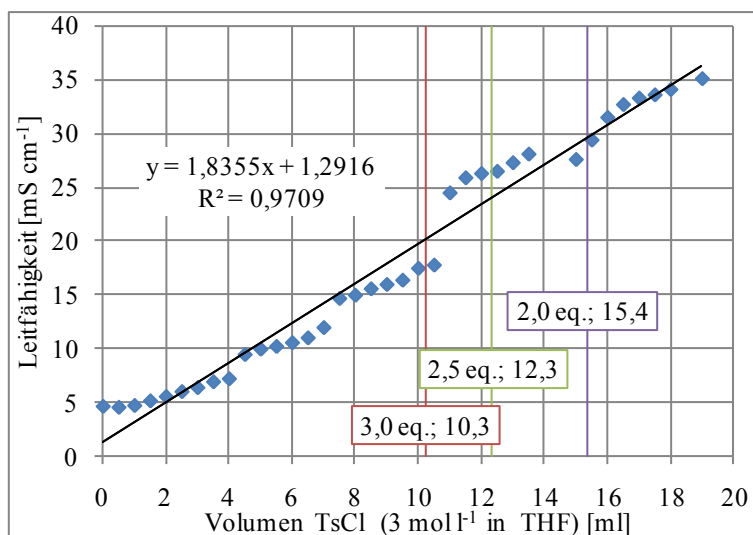


Abbildung 59: Leitfähigkeitsverlauf (blau) bei der Aminolyse, in der TsCl (3 mol l⁻¹ in THF) zu 8 ml Methylamin (40%, verdünnt in 50 ml Wasser) aus einer Bürette tropfenweise zugegeben wurde. Die vertikalen Linien entsprechen den theoretischen Äquivalenzpunkten, falls 3,0 eq. (rot, 10,3 ml), 2,5 eq. (grün, 12,3 ml) oder 2,0 eq. (violett, 15,4 ml, stöchiometrisch) Methylamin zur vollständigen Umsetzung des TsCl erforderlich wäre.

A7: Beispielhafte Kapazitäten und Raum-Zeit-Ausbeuten

Für die Aminolyse sind exemplarische Kapazitäten und Raum-Zeit-Ausbeuten, sowie die zugrundeliegenden Bedingungen bzw. Ergebnisse in der nachfolgenden Tabelle 13 gezeigt. Für die Nitrosierung sind beispielhafte Kapazitäten und Raum-Zeit-Ausbeuten und relevante Daten dazu in der anschließenden Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 13: Beispielhafte Kapazitäten (K) und Raum-Zeit-Ausbeuten (RZA) der kontinuierlichen Aminolyse bei verschiedenen Bedingungen (durchschnittliche Ausbeuten 85-95 %, Me = Methyl, Pr = Propyl).

Konfig.	S1	S2	V _{Reaktor}	c _{TsCl}	\dot{V}_{TsCl}	Amin	Amin (aq. Lsg.)	\dot{V}_{Amin}	HCl (aq. Lsg.)	\dot{V}_{HCl}	$\dot{V}_{Ges.}$	K	K	RZA	RZA
					max			max		max	max	Klein ^a	max	Klein ^a	max
	[cm]	[cm]	[ml]	[mol l ⁻¹]	[ml h ⁻¹]	[eq.]	(%)	[ml h ⁻¹]	[eq.] (%)	[ml h ⁻¹]	[ml h ⁻¹]	[kg h ⁻¹]	[kg h ⁻¹]	[kg h ⁻¹ l ⁻¹]	[kg h ⁻¹ l ⁻¹]
A	-	22	0,54 ^b	5,0 ^c	177	2,3	MeNH ₂ (40)	177	2,0 (32)	177	531	0,032	0,16	59	305
B	57	104	3,15	3,0	240	2,7	MeNH ₂ (40)	168	1,0 (37)	168	576	0,033	0,15	7	48
B	87	73	3,14	3,0	60	1,9 - 3,8	MeNH ₂ (40)	60	1,5 (32)	30	150	0,025	0,04	8	14
B	87	73	3,14	3,0	120	2,4	PrNH ₂ (80)	84	1,0 (32)	36	240	0,038	0,10	12	32
B	103	58	3,15	3,0	480	1,4	PrNH ₂ (40)	336	1,6 (37)	192	1008	0,009	0,21	3	68
C	25	41	1,24 ^b	2,9	352	4,0	MeNH ₂ (40)	352	2,7 (25)	352	1056	0,009	0,23	8	182
C	87	73	3,02	2,0	180	5,8	MeNH ₂ (40)	180	5,1 (32)	180	540	0,02	0,10	6	34
C	87	73	3,02	3,0	360	3,0	MeNH ₂ (40)	360	3,4 (32)	360	1080	0,04	0,25	14	84

^a K_{Klein}, RZA_{Klein} für kleine Volumenströmen von ca. 100 ml h⁻¹
^b Instationaritäten aufgrund unzureichender Temperierungsmöglichkeiten
^c Die überschrittene Grenzkonzentration führte stets innerhalb kurzer Zeit zu Verblockungen

Tabelle 14: Beispielhafte Kapazitäten (K) und Raum-Zeit-Ausbeuten (RZA) der kontinuierlichen Nitrosierung bei verschiedenen Bedingungen (Me = Methyl, Pr = Propyl).

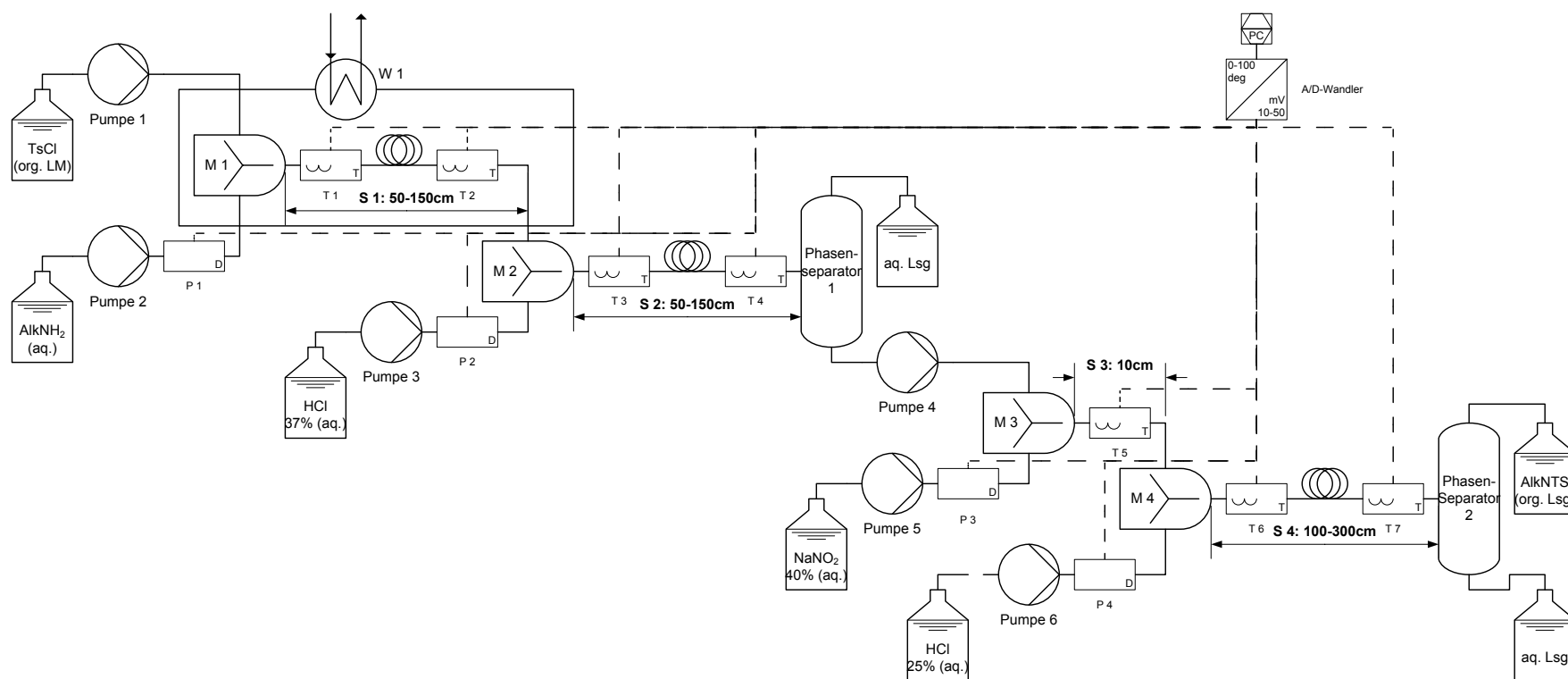
Konfig.		S1	S2	V _{Reaktor}	c _{TsNHAlk}	$\dot{V}_{TsNHAlk}$	NaNO ₂ (40 %)	\dot{V}_{NaNO_2}	HCl (25%)	\dot{V}_{HCl}	$\dot{V}_{Ges.}$	Ø U	Ø A	K	K	RZA	RZA
											max			Klein ^a	max	Klein ^a	max
		[cm]	[cm]	[ml]	[mol l ⁻¹]	[ml h ⁻¹]	[eq. (%)]	[ml h ⁻¹]	[eq.]	[ml h ⁻¹]	[ml h ⁻¹]	[%]	[%]	[kg h ⁻¹]	[kg h ⁻¹]	[kg h ⁻¹ l ⁻¹]	[kg h ⁻¹ l ⁻¹]
D	TsNHMe	-	262	5,06	3,0	30-180	2,5	30-180	2,5	30-180	540	≥ 99	94	0,02	0,08	4,2	16,6
D	TsNHPr	-	262	5,06	3,0	180	2,5	180	2,5	180	540	90	73	-	0,03	-	5,3
E	TsNHMe	14,5	202	4,20	3,0	30	2,5	30	2,5	30	90	97	89	-	0,03	-	6,6
E	TsNHPr	14,5	202	4,20	1,8	30-48	2,6-4,2	30	2,6-4,2	30	108	≥ 99	98	0,01	0,02	3,0	5,6
E	TsNHPr	14,5	202	4,20	4,3	30-210	1,7	30-210	1,7	30-210	630	80	71	0,02	0,2	5,6	46,8
E	TsNHPr	14,5	202	4,20	3,3	60	0,9-3,2	24-84	0,9-3,2	24-84	228	99 ^b	93 ^b	0,01	0,06	1,9	23,8
F	TsNHMe	5	262	5,04	2,5	60	3,0	60	3,0	60	180	≥ 99	≥ 99	-	0,04	-	7,3
F	TsNHMe	5	313	6,00	3,0	30	2,5	30	2,5	30	90	94	97	-	0,02	-	2,8
F	TsNHPr	5	262	5,04	2,5	60	3,0	60	3,0	60	180	95	47	-	0,02	-	3,4
G	TsNHMe	-	262	4,94	2,5	60	3,0	60	3,0	60	180	≥ 99	94	-	0,04	-	8,2

^a K_{Klein}, RZA_{Klein} für kleine Volumenströmen von ca. 90 ml h⁻¹

^b bei ≥ 2,6 eq. NaNO₂ und HCl zu TsNHAlk

A8: Zweistufige Anlage für die Produktion von Diazoalkan-Vorstufen aus TsCl

Nachfolgendes Verfahrensfliesschema (Schema 28) zeigt eine Konfiguration für den zweistufigen Prozess zur Produktion der Diazoalkan-Vorstufe AlkNTS aus TsCl bestehend aus der Aminolyse mit einem Alkylamin, nachträglicher Neutralisation mit Salzsäure (37 %), der Phasenseparation, sowie der Nitrosierung, in der gebildetes TsNHAlk (in der organischen Phase) mit Natriumnitrit und Salzsäure (25 %) zum AlkNTS reagiert.



Schema 28: Verfahrensfliesschema für die kontinuierliche Produktion der Diazoalkan-Vorstufen (AlkNTS) aus *p*-Toluensulfonylchlorid (TsCl), in der die Aminolyse und Nitrosierung miteinander verknüpft sind (M1-4: Stegmischer oder T-Stücke, p1-4: Drucksensor, T1-7: Temperatursensor, S1-4: Verweilzeitstrecke).

Für die wesentliche Unterstützung dieser Arbeit fühle ich mich den nachfolgenden Personen in äußerster Dankbarkeit verbunden. Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Bernd Ondruschka und Frau Dr. Annegret Stark für die Betreuung der Arbeit am Institut für Technische Chemie und Umweltchemie (ITUC), der steten Förderung des Forschungsvorhabens, der Möglichkeit zu freier Forschungsentfaltung, aber auch dem anspruchsvollem fachlichen Austausch.

Herrn Prof. Dr. Bernd Ondruschka zusätzlich für die Anfertigung des Erstgutachtens und Herrn Prof. Dr. Volker Hessel für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (DBU) für die Förderung dieses Projektes durch ein Promotionsstipendium und die bewilligten Sachmittel, aber auch für die vielfältigen Anregungen in den Seminaren. Insbesondere Herrn Dr. Maximilian Hempel, der mir als verständnisvoller Stipendienbetreuer bei der DBU immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Frau Claudia Palik für die vielen Reaktions- und Messreihen, die in ihrer Hand in exzellenter Weise und mit äußerst genauer Durchführung erledigt wurden.

Herrn Marcus Präger, der in wissenschaftlichen Hilfstätigkeiten und einem Forschungspraktikum zu vielen Erkenntnissen der Arbeit beitrug und durch Erwerben eines großen Verständnisses für das Projekt hilfreiche Anregungen gab.

Herrn Johannes Zimmermann für die angenehme Zusammenarbeit im Labor und vielmehr noch der langjährigen tiefen Freundschaft die uns seit Studienbeginn verbindet.

Herrn Dr. Oliver Braun mit dem ich ebenfalls eine längere schöne Laborzusammenarbeit verbinde, in der mir durch ihn viel Hilfe zukam und aus der sich eine gute Freundschaft entwickelte.

Frau Dr. Sarah Saborowski, Frau Dr. Doreen Keil, Frau Dipl. Chem. Sabine Hübschmann, Herrn Dr. Sven Körsten und Herrn Dr. Martin Sellin, da ich mit ihnen gleichzeitig interessante fachliche Diskussionen, fröhliche Kaffeerunden als auch intensive Freundschaften verbinde. Ihr habt mich in vielerlei Hinsicht erhellt und meinen Horizont auch weit über eure Projekte erweitert.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Technische Chemie und Umweltchemie, die mir stets freundlich begegnet sind und immer behilflich waren.

Meiner Familie, die mich mit uneingeschränktem Rückhalt immer in meinem Lebensweg bestärkte.

Meiner Freundin Angy, die mir die meiste Kraft und Unterstützung für alle großen und kleinen Lebensziele gibt und der ich in tiefer inniger Liebe dankbar verbunden bin.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen angefertigt habe.

Ort, Datum

Michael Strümpel